

DNA-Sequenz und rekombinante Herstellung von Gruppe-4 Majorallergenen aus Getreiden

5

Hintergrund der Erfindung

10

Die vorliegende Erfindung betrifft die Bereitstellung von DNA-Sequenzen von Gruppe-4 Majorallergenen aus Getreiden (*Triticeae*). Die Erfindung schließt auch Fragmente, Neukombinationen von Teilsequenzen und Punktmutanten mit hypoallergener Wirkung ein. Die rekombinanten DNA-Moleküle und die abgeleiteten Polypeptide, Fragmente, Neukombinationen von Teilsequenzen und Varianten können zur Therapie von pollenallergischen Krankheiten genutzt werden. Die rekombinant hergestellten Proteine können zur *In-vitro*- und *In-vivo*-Diagnostik von Pollenallergien eingesetzt werden.

20

25

Allergien vom Typ 1 haben weltweite Bedeutung. Bis zu 20 % der Bevölkerung in industrialisierten Ländern leiden unter Beschwerden wie allergischer Rhinitis, Konjunktivitis oder Bronchialasthma. Diese Allergien werden durch in der Luft befindliche Allergene (Aeroallergene), die von Quellen unterschiedlicher Herkunft wie Pflanzenpollen, Milben, Katzen oder Hunden freigesetzt werden, hervorgerufen. Bis zu 40 % dieser Typ 1-Allergiker wiederum zeigen spezifische IgE-Reaktivität mit Gräserpollenallergenen, unter anderem Getreidepollenallergenen (Freidhoff et al., 1986, J. Allergy Clin. Immunol. 78, 1190-2001). Eine besondere Bedeutung unter den Getreidepollenallergenen besitzen die Allergene von Roggen.

30

35

Bei den Typ 1-Allergie auslösenden Substanzen handelt es sich um Proteine, Glykoproteine oder Polypeptide. Diese Allergene reagieren nach Aufnahme über die Schleimhäute mit den bei sensibilisierten Personen an der

Oberfläche von Mastzellen gebundenen IgE-Molekülen. Werden zwei IgE-Moleküle durch ein Allergen miteinander vernetzt, führt dies zur Ausschüttung von Mediatoren (z. B. Histamin, Prostaglandine) und Zytokinen durch die Effektorzelle und damit zu den entsprechenden klinischen Symptomen.

5

In Abhängigkeit von der relativen Häufigkeit mit der die einzelnen Allergenmoleküle mit den IgE-Antikörpern von Allergikern reagieren, wird zwischen Major- und Minorallergenen unterschieden.

10

Die Allergene aus den Pollen von verschiedenen Spezies aus der Familie der Gräser (*Poaceae*) werden in Gruppen eingeteilt, die untereinander homolog sind.

15

Insbesondere die Moleküle der Majorallergengruppe 4 weisen untereinander eine hohe immunologische Kreuzreaktivität sowohl mit monoklonalen Mausantikörpern als auch mit humanen IgE-Antikörpern auf (Fahlbusch et al., 1993 Clin. Exp. Allergy 23:51-60; Leduc-Brodard et al., 1996, J. Allergy Clin. Immunol. 98:1065-1072; Su et al., 1996, J. Allergy Clin. Immunol.

20

97:210; Fahlbusch et al., 1998, Clin. Exp. Allergy 28:799-807; Gavrovic-Jankulovic et al., 2000, Invest. Allergol. Clin. Immunol. 10 (6):361-367; Stumvoll et al. 2002, Biol. Chem. 383:1383-1396; Grote et al., 2002, Biol. Chem. 383:1441-1445; Andersson und Lidholm, 2003, Int. Arch. Allergy Immunol. 130:87-107; Mari, 2003, Clin. Exp. Allergy, 33 (1):43-51).

25

Von keinem der Gruppe-4-Majorallergene ist bisher eine vollständige DNA-Sequenz bekannt.

30

Von dem Gruppe-4 Allergen aus *Dactylus glomerata* sind bisher lediglich Peptide durch enzymatischen Abbau gewonnen und sequenziert worden: DIYNMEPYVSK (SEQ ID NO 13),

35

VDPTDYFGNEQ (SEQ ID NO 14),
ARTAWVDSGAQLGELSY (SEQ ID NO 15)

und GVLFNIQYVNYWFAP (SEQ ID NO 16, Leduc-Brodard et al., 1996, J. Allergy Clin. Immunol. 98: 1065-1072).

Auch vom Gruppe-4 Allergen des subtropischen Bermuda-Grases (*Cynodon dactylon*) sind durch Proteolyse Peptide erhalten und sequenziert worden:

KTVKPLYIITP (SEQ ID NO 17),

KQVERDFLTSLTKDIPQLYLKS (SEQ ID NO 18),

TVKPLYIITPITAAMI (SEQ ID NO 19),

10 LRKYGTAADNVIDAKVVDAQGRLL (SEQ ID NO 20),

KWQTVAPALPDPNM (SEQ ID NO 21),

VTWIESVPYIPMGDK (SEQ ID NO 22),

GTVRDLLXRTSNIKAFGKY (SEQ ID NO 23),

15 TSNIKAFGKYKSDYVLEPIPKKS (SEQ ID NO 24),

YRDLDLGVNQVVG (SEQ ID NO 25),

SATPPTHRSQVLFNI (SEQ ID NO 26),

und AAAALPTQVTRDIYAFMTPYVSKNPRQAYVNYRDL (SEQ ID NO 27,

20 Liaw et al., 2001, Biochem. Biophys. Research Communication 280: 738-743).

Für *Lolium perenne* wurden für das basische Gruppe-4 Allergen Peptidfragmente mit den folgenden Sequenzen beschrieben: FLEPVLGLIFPAGV
25 (SEQ ID NO 28) und GLIEFPAGV (SEQ ID NO 29, Jaggi et al., 1989, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 89: 342-348).

30 Als erste Sequenz eines Allergens der Gruppe 4 wurde von den Erfindern der vorliegenden Patentanmeldung die noch unveröffentlichte Sequenz des Phl p 4 aus *Phleum pratense* aufgeklärt (SEQ ID NO 11) und in der internationalen Anmeldung WO 04/000881 beschrieben.

35 Über die Sequenzen der Gruppe-4-Majorallergene aus Getreiden (*Triceae*) ist bisher nichts bekannt.

Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand daher in der Bereitstellung von DNA-Sequenzen von Gruppe-4 Majorallergenen aus Getreiden, insbesondere des Allergens Sec c 4 aus Roggen (*Secale cereale*) (SEQ ID NO 1, 3), Hor v 4 aus Gerste (*Hordeum vulgare*) (SEQ ID NO 5) und Tri a 4 aus Weizen (*Triticum aestivum*) (SEQ ID NO 7, 9) sowie von entsprechenden rekombinanten DNA-Molekülen, auf deren Grundlage die Allergene als Protein exprimiert und einer pharmakologisch bedeutsamen Verwertung als solches oder in veränderter Form zugänglich gemacht werden kann. Die Sequenz des Phl p 4 (SEQ ID NO 11) war Ausgangspunkt für die vorliegende Erfindung.

15

Verzeichnis der erfindungsgemäßen Sequenzen

20

Den DNA- und Protein-Sequenzen der reifen Allergene gemäß SEQ ID NO 1-10 geht eine Signalsequenz voraus. Mit den TGA oder TAG Stopcodons in den DNA-Sequenzen endet der kodierende Bereich.

25

- DNA-Sequenz des Sec c 4. (a) Isoform Sec c 4.01 (SEQ ID NO 1), (b) Isoform Sec c 4.02 (SEQ ID NO 3).

- Von den DNA-Sequenzen gemäß SEQ ID NO 1 und 3 abgeleitete Protein-Sequenzen (SEQ ID NO 2, 4).

- DNA-Sequenz des Hor v 4 (SEQ ID NO 5).

- Von der DNA-Sequenz gemäß SEQ ID NO 5 abgeleitete Protein-Sequenz (SEQ ID NO 6).

30

- DNA-Sequenz des Tri a 4. (a) Isoform Tri a 4.01 (SEQ ID NO 7), (b) Isoform Tri a 4.02 (SEQ ID NO 9).

- Von den DNA-Sequenzen gemäß SEQ ID NO 7 und 9 abgeleitete Protein-Sequenzen (SEQ ID NO 8, 10).

35

- DNA-Sequenz des Phl p 4 (SEQ ID NO 11), gemäß SEQ ID NO 5 aus der WO 04/000881.

- Proteinsequenz des Phl p 4 (SEQ ID NO 12), gemäß SEQ ID NO 6 aus der WO 04/000881.

5

Beschreibung der Erfindung

10 Mit der vorliegenden Erfindung werden nun erstmals DNA-Sequenzen der Getreidepollenhauptallergene Sec c 4, Hor v 4 und Tri a 4, gemäß SEQ ID NO 1, 3, 5, 7, und 9, bereit gestellt.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher DNA-Moleküle ausgewählt aus den Nukleotidsequenzen gemäß SEQ ID NO 1, 3, 5, 7, und 9.

20 Die Erfindung betrifft weiterhin zu den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen homologe Sequenzen bzw. entsprechende DNA-Moleküle von Gruppe-4-Allergenen aus anderen *Poaceae* wie beispielsweise *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Poa pratensis*, *Cynodon dactylon* und *Holcus lanatus*, die aufgrund der bestehenden Sequenzhomologie mit den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen unter stringenten Bedingungen hybridisieren, bzw. bezüglich der erfindungsgemäßen Allergene eine immunologische Kreuzreaktivität aufweisen.

25 Die Erfindung schließt dabei auch Fragmente, Neukombinationen von Teilsequenzen und Punktmutanten mit hypoallergener Wirkung ein.

30 Gegenstand der Erfindung sind daher weiterhin entsprechende Teilsequenzen, einer Kombination von Teilsequenzen bzw. Austausch-, Eliminierungs- oder Additionsmutanten, welche für ein immunmodulatorisches, T-Zell-reaktives Fragment eines Gruppe-4-Allergens der *Poaceae* kodieren.

35

Mit der Kenntnis der DNA-Sequenz der natürlich vorkommenden Allergene ist es nun möglich, diese Allergene als rekombinante Proteine herzustellen, die in der Diagnostik und Therapie von allergischen Erkrankungen Verwendung finden können (Scheiner and Kraft, 1995, Allergy 50: 384-391).

5

Ein klassischer Ansatz zur wirksamen therapeutischen Behandlung von Allergien stellt die Spezifische Immuntherapie oder Hyposensibilisierung dar (Fiebig, 1995, Allergo J. 4 (6): 336-339, Bousquet et al., 1998, J. Allergy

10

Clin. Immunol. 102(4): 558-562). Dabei werden dem Patienten natürliche Allergenextrakte in steigenden Dosen subkutan injiziert. Allerdings besteht bei dieser Methode die Gefahr von allergischen Reaktionen oder sogar eines anaphylaktischen Schocks. Um diese Risiken zu minimieren, werden innovative Präparate in Form von Allergoiden eingesetzt. Dabei handelt es sich um chemisch modifizierte Allergenextrakte, die deutlich reduzierte IgE-Reaktivität, jedoch identische T-Zell-Reaktivität im Vergleich zum nicht behandelten Extrakt aufweisen (Fiebig, 1995, Allergo J. 4 (7): 377-382).

15

Eine noch weitergehende Therapieoptimierung wäre mit rekombinant hergestellten Allergenen möglich. Definierte, ggfs. auf die individuellen Sensibilisierungsmuster der Patienten abgestimmte Cocktails von hochreinen, rekombinant hergestellten Allergenen könnten Extrakte aus natürlichen Allergenquellen ablösen, da diese außer den verschiedenen Allergenen eine größere Zahl von immunogenen, aber nicht allergenen Begleitproteinen enthalten.

20

25

Realistische Perspektiven, die zu einer sicheren Hyposensibilisierung mit Expressionsprodukten führen können, bieten gezielt mutierte rekombinante Allergene, bei denen IgE-Epitope spezifisch deletiert werden, ohne die für die Therapie essentiellen T-Zell Epitope zu beeinträchtigen (Schramm et al., 1999, J. Immunol. 162: 2406-2414).

30

Eine weitere Möglichkeit zur therapeutischen Beeinflussung des gestörten TH-Zell-Gleichgewichtes bei Allergikern ist die immuntherapeutische DNA-Vakzinierung. Dabei handelt es sich um eine Behandlung mit expressions-

35

fähiger DNA, die für die relevanten Allergene kodiert. Erste experimentelle Belege für die allergenspezifische Beeinflussung der Immunantwort konnte an Nagern durch Injektion von Allergen-kodierender DNA erbracht werden (Hsu et al., 1996, Nature Medicine 2 (5): 540-544).

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch ein vor- oder nachstehend beschriebenes DNA-Molekül bzw. ein entsprechender rekombinanter Expressionsvektor als Arzneimittel.

10

Die entsprechenden rekombinant hergestellten Proteine können zur Therapie sowie zur *in vitro*- und *in vivo*-Diagnostik von Pollenallergien eingesetzt werden.

15

Zur Herstellung des rekombinanten Allergens wird die klonierte Nukleinsäure in einen Expressionsvektor ligiert und dieses Konstrukt in einem geeigneten Wirtsorganismus exprimiert. Nach biochemischer Reinigung steht dieses rekombinante Allergen zur Detektion von IgE-Antikörpern in etablierten Verfahren zur Verfügung.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher weiterhin ein rekombinanter Expressionsvektor, enthaltend ein vor- oder nachstehend beschriebenes DNA-Molekül, funktionell verbunden mit einer Expressionskontrollsequenz und ein Wirtsorganismus, transformiert mit besagtem DNA-Molekül oder besagtem Expressionsvektor.

25

30

Ebenfalls erfindungsgegenständlich ist die Verwendung mindestens eines zuvor beschriebenen DNA-Moleküls oder mindestens eines zuvor beschriebenen Expressionsvektors zur Herstellung eines Arzneimittels zur immuntherapeutischen DNA-Vakzinierung von Patienten mit Allergien, an deren Auslösung Gruppe-4-Allergene der *Poaceae*, vorzugsweise *Triticeae*, insbesondere Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, beteiligt sind und/oder zur Prävention solcher Allergien.

35

Wie bereits ausgeführt kann die Erfindung als eine essentielle Komponente in einem rekombinanten allergen- oder nukleinsäurehaltigen Präparat zur spezifischen Immuntherapie angewendet werden. Hierbei bieten sich mehrere Möglichkeiten. Zum einen kann das in der Primärstruktur unveränderte Protein Bestandteil des Präparates sein. Zum anderen kann durch gezielte Deletion von IgE-Epitopen des Gesamtmoleküls oder der Herstellung von einzelnen Fragmenten, die für T-Zell Epitope kodieren, erfindungsgemäß eine hypoallergene (allergoide) Form zur Therapie verwendet werden, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Schließlich wird durch die Nukleinsäure an sich, wenn sie mit einem eukaryontischen Expressionsvektor ligiert wird, ein Präparat geschaffen, das direkt appliziert den allergischen Immunzustand im therapeutischen Sinne verändert.

Desweiteren handelt es sich bei der vorliegenden Erfindung um die von einem oder mehreren der zuvor beschriebenen DNA-Moleküle kodierten Polypeptide, vorzugsweise in ihrer Eigenschaft als Arzneimittel. Dabei handelt es sich um Proteine entsprechend einer Aminosäuresequenz gemäß SEQ ID NO 2, 4, 6, 8, oder 10. Insbesondere handelt es sich um die reifen Proteine (ohne Signalsequenzanteil), beginnend mit der Aminosäure 23 (SEQ ID NO 2, 4 und 6) und mit der Aminosäure 22 (SEQ ID NO 8, 10). Weiterhin betrifft die Erfindung Proteine, welche diese Aminosäuresequenzen oder Teile dieser Sequenzen enthalten,

Die Erfindung betrifft demgemäß auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Polypeptide durch Kultivieren eines Wirtsorganismus und Gewinnung des entsprechenden Polypeptids aus der Kultur.

Ebenfalls erfindungsgegenständlich ist die Verwendung mindestens eines zuvor beschriebenen Polypeptides zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose und/oder Behandlung von Allergien, an deren Auslösung Gruppe-4-Allergene der *Poaceae*, vorzugsweise *Triticeae*, insbesondere

Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, beteiligt sind sowie zur Prävention solcher Allergien.

5 Bei der Ermittlung der erfindungsgemäßen Protein- und DNA-Sequenzen wurde wie folgt vorgegangen:

Sec c 4 aus Roggen

10

1. Ausgehend von der DNA-Sequenz des Phl p 4 (SEQ ID NO 12, WO 04/000881) wurden spezifische Primer (Tab. 1) generiert, die von der Phl p 4 Sequenz abgeleitet wurden. Durch PCR mit den Primern #87 und #83 konnten fünf Klone aus Roggenpollen DNA gewonnen werden. Das diesen Klonen entsprechende, amplifizierte Sec c 4-Genfragment-1 kodiert für ein
15 den Aminosäuren 68-401 des Phl p 4 (SEQ ID NO 12) entsprechendes Polypeptid.

20

2. Mit der partiellen Sec c 4-Sequenz wurde eine EST-Datenbankrecherche durchgeführt. Es konnten jedoch keine homologen Sequenzen in auf Roggen spezialisierte EST-Datenbanken gefunden werden. Statt dessen wurden einzelne, homologe, nicht überlappende EST-Fragmente in auf Gerste
25 und Weizen spezialisierten EST-Datenbanken gefunden. Einzelne EST-Fragmente reichen in den 5'-UTR, andere in den 3'-UTR Bereich (UTR = nicht-translatierter Bereich) der entsprechenden Gene hinein.

30

3. Aus den in den Datenbanken gefundenen EST-Sequenzen lässt sich jedoch kein komplettes Gruppe-4-Gen aus Weizen oder Gerste konstruieren, da diese Sequenzen nicht überlappen und kein homologes Gruppe-4-Gen bekannt ist. Anhand der Phl p 4-Sequenz (SEQ ID NO 11) und des in Schritt 1 erhaltenen Sec c 4-Fragmentes konnten diese EST-Sequenzen
35 jedoch zugeordnet werden und dienten als Vorlage für die Herstellung von PCR-Primern.

5 4. Mit Hilfe der so hergestellten Primer #195 und #189 konnten drei Klone durch PCR erhalten werden. Der Primer #195 wurde aus einer Gerste-EST-Sequenz abgeleitet, der Primer #189 ist ein Phl p 4-spezifischer Primer und überlappt das Phl p 4-Stoppodon sowie die Codons der 10.C-terminalen Phl p 4-Aminosäuren. Das so amplifizierte Sec c 4-Genfragment-2 kodiert für ein Polypeptid, beginnend innerhalb der Signalsequenz und endend mit der Position, die der Position 490 des Phl p 4 entspricht. Dieses Polypeptid deckt den N-Terminus von Sec c 4 ab.

15 5a. Drei weitere Klone wurden durch PCR mit den Primern #195 und #202 erhalten. Beide Primer wurden aus Gerste EST-Sequenzen abgeleitet. Das amplifizierte Sec c 4-Gen-3 kodiert für die korrespondierenden Aminosäuren beginnend innerhalb der Signalsequenz und endend am C-Terminus von Sec c 4.

20 Die komplette Sequenz des reifen Sec c 4 ist somit in der bestimmten Sequenz enthalten.

Die beiden nächsten Schritte 5b und 5c dienen der Absicherung des im Schritt 5a erhaltenen Ergebnisses:

25 5b. Ein weiterer Klon wurde durch PCR mit den Primern #195 und #203 erhalten. Primer #195 wurde von einer Gerste EST-Sequenz abgeleitet, Primer #203 von einer Weizen EST Sequenz. Das amplifizierte Sec c 4 Gen kodiert für die korrespondierenden Aminosäuren beginnend innerhalb der Signalsequenz und endend am C-Terminus von Sec c 4. Die komplette Sequenz des reifen Sec c 4 ist daher in der bestimmten Sequenz enthalten.

35 5c. Ein weiterer Klon wurde durch PCR mit den Primern #195 und #198 erhalten. Auch Primer #198 Das amplifizierte Sec c 4 Gen kodiert für die korrespondierenden Aminosäuren beginnend innerhalb der Signalsequenz

und endend am C-Terminus von Sec c 4. Die komplette Sequenz des reifen Sec c 4 ist daher in der bestimmten Sequenz enthalten.

5 Es wurden zwei Isoformen Sec c 4.01 und 4.02 aufgefunden. Die reifen Allergene beginnen mit der Aminosäure 23 der Sequenzen gemäß SEQ ID NO 2, 4, und 6.

Hor v 4 aus Gerste

10

Mit Hilfe der wie zuvor beschrieben erhaltenen Sec c 4-Sequenzen konnten in EST-Datenbanken von *Hordeum vulgare* homologe EST-Fragmente gefunden wurde. Diese Fragmente überlappen jedoch nicht zu einem kompletten Gen. Anhand der gefundenen EST-Sequenzen konnten jedoch
15 Hor v 4-spezifische Primer generiert werden, die für eine Amplifikation des Hor v 4-Gens aus genomischer DNA verwendet wurden.

20 Insgesamt wurden 15 Klone analysiert.

4 Klone wurden durch PCR mit den Primern #195 und #198 erhalten.

4 Klone wurden durch PCR mit den Primern #195 und #202 erhalten.

3 Klone wurden durch PCR mit den Primern #194 und #198 erhalten.

4 Klone wurden durch PCR mit den Primern #194 und #202 erhalten.

25

Die abgeleitete Proteinsequenz beginnt innerhalb der Signalsequenz von Hor v 4 und reicht bis zum C-terminalen Ende des Proteins (ab Aminosäure 23 von SEQ ID NO 6).

30

Tri a 4 aus Weizen

35 Mit Hilfe der wie zuvor beschrieben erhaltenen Sec c 4-Sequenz konnten in EST-Datenbanken von *Triticum aestivum* homologe EST-Fragmente gefunden wurde. Diese Fragmente überlappen jedoch nicht zu einem kompletten Gen. Anhand der gefundenen EST-Sequenzen konnten jedoch die

Tri a 4-spezifische Primer #199, #203, #204 und #206 generiert werden, die für eine Amplifikation des Tri a 4 Gens aus genomischer DNA verwendet wurden.

5 Insgesamt wurden 13 Klone analysiert.

4 Klone wurden durch PCR mit den Primern #204 und #203 erhalten.

4 Klone wurden durch PCR mit den Primern #204 und #199 erhalten.

3 Klone wurden durch PCR mit den Primern #206 und #203 erhalten.

10 4 Klone wurden durch PCR mit den Primern #206 und #199 erhalten.

Die abgeleiteten Proteinsequenzen beginnen innerhalb der Signalsequenz von Tri a 4 und reichen bis zum C-terminalen Ende des Proteins.

15 Es wurden zwei Varianten Tri a 4.01 (ab Aminosäure 22 von SEQ ID NO 8) und Tri a 4.02 (ab Aminosäure 22 von SEQ ID NO 10) aufgefunden.

20 Zur Herstellung der rekombinanten erfindungsgemäßen Allergene wurden die DNA-Sequenzen gemäß SEQ ID NO 1, 3, 5, 7 und 9 in Expressionsvektoren (z.B. pProEx, pSE 380) eingebaut. Für die aus der Proteinsequenzierung bekannten N-terminalen Aminosäuren wurden *E. coli* optimierte Codons verwendet.

25 Nach der Transformation in *E. coli*, der Expression und der Reinigung des rekombinanten erfindungsgemäßen Allergene durch verschiedene Trenntechniken wurde die erhaltenen Proteine einem Refoldingprozess unterworfen.

30 Beide Allergene können zur hochspezifischen Diagnostik von Graspollenallergien eingesetzt werden. Diese Diagnostik kann *in vitro* durch die Detektion von spezifischen Antikörpern (IgE, IgG1 - 4, IgA) und die Reaktion mit IgE-beladenen Effektorzellen (z. B. Basophile aus dem Blut) oder *in vivo*
35 durch Hauttest-Reaktionen und Provokation am Reaktionsorgan erfolgen.

5 Die Reaktion der erfindungsgemäßen Allergene mit T-Lymphozyten von Graspollenallergikern können durch die allergenspezifische Stimulierung der T-Lymphozyten zur Proliferation und Zytokinsynthese sowohl mit T-Zellen in frisch präparierten Blutlymphozyten als auch an etablierten nSec c 4, nHor v 4 bzw. nTri a 4-reaktiven T-Zell-Linien und -Klonen nachgewiesen werden.

10 Durch ortsgerichtete Mutagenese wurden die für die Cysteine kodierenden Tripletts so verändert, dass sie für andere Aminosäuren, bevorzugt Serin, kodieren. Es wurden sowohl Varianten hergestellt, bei denen einzelne Cysteine ausgetauscht wurden, als auch solche, bei denen verschiedene
15 Kombinationen von 2 Cysteinresten bzw. alle Cysteine verändert wurden. Die exprimierten Proteine dieser Cysteinpunktmutanten weisen eine stark reduzierte bzw. fehlende Reaktivität mit IgE-Antikörpern von Allergikern auf, reagieren jedoch mit den T-Lymphozythen dieser Patienten.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher weiterhin ein vor- oder nachstehend beschriebenes DNA-Molekül, bei dem durch ortsgerichtete Mutagenese einer, mehrere oder alle der Cystein-Reste des entsprechenden Polypeptids gegen eine andere Aminosäure ausgetauscht wurden.

25 Die immunmodulatorische Aktivität von hypoallergenen Fragmenten, die Polypeptiden mit T-Zell-Epitopen entsprechen, sowie die der hypoallergenen Punktmutanten (z.B. Cystein-Austausche) kann durch ihre Reaktion mit T-Zellen von Graspollenallergikern nachgewiesen werden.
30

Solche hypoallergenen Fragmente bzw. Punktmutanten der Cysteine können als Präparate zur Hyposensibilisierung von Allergikern eingesetzt werden, da sie mit gleicher Effektivität mit den T-Zellen reagieren, jedoch aufgrund der verminderten oder ganz fehlenden IgE-Reaktivität zu geringeren
35 IgE-vermittelten Nebenwirkungen führen.

5 Werden die für die erfindungsgemäßen hypoallergenischen Allergen-Varianten kodierenden Nukleinsäuren oder die unveränderten erfindungsgemäßen DNA-Moleküle mit einem humanen Expressionsvektor ligiert, können diese Konstrukte ebenfalls als Präparate für eine Immuntherapie (DNA-Vakzinierung) angewendet werden.

10 Schließlich sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens ein zuvor beschriebenes DNA-Molekül oder mindestens einen zuvor beschriebenen Expressionsvektor und gegebenenfalls weitere Wirk- und/oder Hilfsstoffe zur immuntherapeutischen DNA-Vakzinierung von Patienten mit Allergien, an deren Auslösung
15 Gruppe-4-Allergene der *Poaceae*, vorzugsweise *Triticeae*, insbesondere Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, beteiligt sind und/oder zur Prävention solcher Allergien.

20 Eine weitere Gruppe von erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen enthält anstelle der DNA mindestens ein zuvor beschriebenes Polypeptid und eignet sich zur Diagnose und/oder Behandlung besagter Allergien.

25 Pharmazeutische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthaltend als Wirkstoffe ein erfindungsgemäßes Polypeptid oder einen Expressionsvektor und/oder deren jeweilige pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen. Hierbei
30 können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

35 Als Hilfsstoffe sind immunstimulierende DNA oder Oligonukleotide mit CpG-Motiven besonders geeignet.

- 5 Diese Zubereitungen können als Therapeutika oder Diagnostika in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die parenterale Applikation eignen und die Wirkung des erfindungsgemäßen Wirkstoffs nicht negativ beeinflussen. Zur parenteralen Anwendung dienen insbesondere Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Der erfindungsgemäße Wirkstoff kann auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten.
- 10 Weiterhin können durch entsprechende Formulierung des erfindungsgemäßen Wirkstoffs Depotpräparate - zum Beispiel durch Adsorption an Aluminiumhydroxid - erhalten werden.
- 20 Die Erfindung dient somit auch zur Verbesserung der *in vitro* Diagnostik im Rahmen einer Allergen-Komponenten auflösenden Identifizierung des patientenspezifischen Sensibilisierungsspektrums. Die Erfindung dient ebenfalls zur Herstellung von deutlich verbesserten Präparaten zur spezifischen Immuntherapie von Gräserpollenallergien.
- 25

Tabelle 1 Verwendete Primer

a) Sec c 4

30	Primer num- mer	SEQ ID NO	Sequenz
	#0083	30	GGCTCCCGGGGCGAACCAGTAG
	#0087	31	ACCAACGCCTCCCACATCCAGTC
35	#0189	32	GATAAGCTTCTCGAGTGATTAGTACTTTTGTATC AGCGGCGGGATGCTC

#0195	33	GCTCTCGATCGGCTACAATGGCG
#0198	34	CACGCACTACAAATCTCCATGCAAG
#0202	35	CATGCTTGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC
#0203	36	TACGCACGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC

5

a) Hor v 4

10

Primer num- mer	SEQ ID NO	Sequenz
#0194	37	GCCTTGTCCTGCCACCACGCCGCCGCCACC
#0195	38	GCTCTCGATCGGCTACAATGGCG
#0198	39	CACGCACTACAAATCTCCATGCAAG
#0202	40	CATGCTTGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC

15

c) Tri a 4

20

Primer num- mer	SEQ ID NO	Sequenz
#0199	41	CACGGACTAAATCTCCATGCAAG
#0203	42	TACGCACGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC
#0204	43	AAGCTCTATCGCCTACAATGGCG
#0206	44	GGTGCTCCTCTTCTGCGCCTTGTCC

25

30

35

Patentansprüche

- 5 1. Ein DNA-Molekül entsprechend einer Nukleotidsequenz eines Getreidepollenhauptallergens, ausgewählt aus einer der Sequenzen gemäß SEQ ID NO 1, 3, 5, 7, und 9.
- 10 2. Ein DNA-Molekül, das mit einem DNA-Molekül gemäß Anspruch 1 unter stringenten Bedingungen hybridisiert und von DNA-Sequenzen von *Poaceae*-Spezies abstammt.
- 15 3. Ein DNA-Molekül, kodierend für ein Polypeptid, welches mit den Majorallergenen Sec c 4, Hor v 4 oder Tri a 4 aus *Secale cereale*, *Hordeum vulgare* beziehungsweise *Triticum aestivum* immunologisch kreuzreagiert, und von DNA-Sequenzen von *Poaceae*-Spezies abstammt.
- 20 4. Ein DNA-Molekül, entsprechend einer Teilsequenz oder einer Kombination von Teilsequenzen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, welches für ein immunmodulatorisches, T-Zell-reaktives Fragment eines Gruppe-4-*Poaceae*-Allergens kodiert.
- 25 5. Ein DNA-Molekül, entsprechend einer Nukleotidsequenz gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, kodierend für ein immunmodulatorisches T-Zell reaktives Fragment, dadurch gekennzeichnet, daß besagte Nukleotidsequenz durch gezielte Mutation einzelner Codons, Eliminierung oder Addition gezielt verändert wurde.
- 30 6. Ein DNA-Molekül gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die besagte Mutation zum Austausch eines, mehrerer oder aller Cysteine des entsprechenden Polypeptids gegen eine andere Aminosäure führt.

- 5 7. Ein rekombinanter DNA-Expressionsvektor oder ein Klonierungssystem, enthaltend ein DNA-Molekül gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, funktionell verbunden mit einer Expressionskontrollsequenz.
- 10 8. Ein Wirtsorganismus, transformiert mit einem DNA-Molekül gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 oder einem Expressionsvektor gemäß Anspruch 7.
- 15 9. Ein Verfahren zur Herstellung eines Polypeptids, kodiert durch eine DNA-Sequenz gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, durch Kultivieren eines Wirtsorganismus gemäß Anspruch 8 und Gewinnung des entsprechenden Polypeptids aus der Kultur.
- 20 10. Ein Polypeptid entsprechend einer der Aminosäuresequenzen gemäß SEQ ID NO 2, 4, 6, 8, und 10, welches von einer DNA-Sequenz gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 kodiert wird.
- 25 11. Ein Polypeptid entsprechend dem reifen Allergen der Aminosäuresequenzen gemäß Anspruch 10, ausgewählt aus der folgenden Gruppe von Aminosäuresequenzen
- eine der Aminosäuresequenzen gemäß SEQ ID NO 2, 4, oder 6, beginnend mit der Aminosäure 23,
 - eine der Aminosäuresequenzen gemäß SEQ ID NO 8 oder 10, beginnend mit der Aminosäure 22.
- 30 12. Ein Polypeptid gemäß Anspruch 10 oder 11 als Arzneimittel.
- 35 13. Eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Polypeptid gemäß Anspruch 12 und gegebenenfalls weitere Wirk- und/oder Hilfsstoffe zur Diagnose und/oder Behandlung von Allergien, an deren

Auslösung Gruppe-4-Allergene der *Poaceae* beteiligt sind.

- 5 14. Verwendung mindestens eines Polypeptids gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diagnose und/oder Behandlung von Allergien, an deren Auslösung Gruppe-4-Allergene der *Poaceae* beteiligt sind und/oder zur Prävention solcher Allergien.
- 10 15. Ein DNA-Molekül gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 als Arzneimittel.
- 15 16. Ein rekombinanter Expressionsvektor gemäß Anspruch 7 als Arzneimittel.
- 20 17. Eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein DNA-Molekül gemäß Anspruch 15 oder mindestens einen Expressionsvektor gemäß Anspruch 16 und gegebenenfalls weitere Wirk- und/oder Hilfsstoffe zur immuntherapeutischen DNA-Vakzinierung von Patienten mit Allergien, an deren Auslösung Gruppe-4-Allergene der *Poaceae* beteiligt sind und/oder zur Prävention solcher Allergien.
- 25 18. Verwendung mindestens eines DNA-Moleküls gemäß Anspruch 15 oder mindestens eines Expressionsvektors gemäß Anspruch 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur immuntherapeutischen DNA-Vakzinierung von Patienten mit Allergien, an deren Auslösung Gruppe-4-Allergene der *Poaceae* beteiligt sind und/oder zur Prävention solcher Allergien.

30

35

Sequenz-Protokoll

<110> Merck Patent GmbH

<120> DNA-Sequenz und rekombinante Herstellung von Gruppe-4 Majoraller-
genen aus Getreiden

<130> P 03/239

<140> DE 10359351.9

<141> 2003-12-16

<160> 44

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 1603

<212> DNA

<213> Sec c 4

<220>

<221> stop_codon

<222> (1555) .. (1557)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_DNA

<222> (1) .. (66)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_PROT

<222> (1)..(22)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<400> 1

aac tat agg gcc ttc gcg ctg gcg ctc ctc ttc tgc gcc ttg tcc tgc	48
Asn Tyr Arg Ala Phe Ala Leu Ala Leu Leu Phe Cys Ala Leu Ser Cys	
1 5 10 15	
caa gcc gcc gcg gcc gcc tac gcg ccc gtg cct gcc aag gcg gac ttc	96
Gln Ala Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Ala Asp Phe	
20 25 30	
ctc gga tgc ctc atg aag gag ata ccg gcc cgc ctc ctc tac gcc aag	144
Leu Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys	
35 40 45	
agc tcg cct gac tac ccc acc gtg ctg gcg cag acc atc agg aac tcg	192
Ser Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser	
50 55 60	
cgg tgg tgc tgc ccg cag aac gtg aag ccg atc tac atc atc acc ccc	240
Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Pro	
65 70 75 80	
acc aac gcc tcg cac atc cag tcc gcg gtg gtg tgc ggc cgc cgg cac	288
Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His	
85 90 95	
ggc atc cgc ctc cgc gtg cgg agc ggc ggc cac gac tac gag ggc ctg	336
Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu	
100 105 110	
tcg tac cgg tct gag aaa ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac	384
Ser Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn	
115 120 125	
aag atg cgg gca gtg tcg gtc gac ggc tac gcc cgc acg gcg tgg gtc	432
Lys Met Arg Ala Val Ser Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val	
130 135 140	
gaa tcc ggc gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcg atc gcc aag aac	480
Glu Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn	
145 150 155 160	

agc	ccc	gtg	ctc	gcg	ttc	ccg	gct	ggc	gtc	tgc	ccg	tcc	atc	ggc	gtc	528
Ser	Pro	Val	Leu	Ala	Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Ser	Ile	Gly	Val	
				165					170					175		
ggc	ggc	aac	ttc	gca	ggc	ggc	ggc	ttt	ggc	atg	ctg	ctg	cgc	aag	tac	576
Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Lys	Tyr	
			180					185					190			
ggc	atc	gcc	gct	gag	aac	gtc	atc	gac	gtc	aag	gtg	gtc	gac	ccc	aac	624
Gly	Ile	Ala	Ala	Glu	Asn	Val	Ile	Asp	Val	Lys	Val	Val	Asp	Pro	Asn	
		195					200					205				
ggc	aag	ctg	ctc	gac	aag	agc	tcc	atg	agc	gcg	gac	cac	ttc	tgg	gcc	672
Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Lys	Ser	Ser	Met	Ser	Ala	Asp	His	Phe	Trp	Ala	
	210					215					220					
gtt	agg	ggc	ggc	ggc	gga	gag	agc	ttt	ggc	atc	gtc	gtc	tcg	tgg	cag	720
Val	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Glu	Ser	Phe	Gly	Ile	Val	Val	Ser	Trp	Gln	
225					230				235						240	
gtg	aag	ctc	ctg	ccg	gtg	cct	ccc	acc	gtg	acc	gtg	ctc	aag	atc	ccc	768
Val	Lys	Leu	Leu	Pro	Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Leu	Lys	Ile	Pro	
				245					250					255		
aag	acg	gtg	caa	gaa	ggc	gcc	ata	gac	ctc	gtc	aac	aag	tgg	cag	ctg	816
Lys	Thr	Val	Gln	Glu	Gly	Ala	Ile	Asp	Leu	Val	Asn	Lys	Trp	Gln	Leu	
			260					265					270			
gtc	ggg	ccg	gca	ctt	ccc	ggc	gac	ctc	atg	atc	cgc	atc	atc	ctt	gcc	864
Val	Gly	Pro	Ala	Leu	Pro	Gly	Asp	Leu	Met	Ile	Arg	Ile	Ile	Leu	Ala	
		275					280					285				
ggg	aac	agc	gcg	acg	ttc	gag	gcc	atg	tac	ctg	ggc	acc	tgc	agt	acc	912
Gly	Asn	Ser	Ala	Thr	Phe	Glu	Ala	Met	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	Ser	Thr	
	290					295					300					
ctg	acg	ccg	ctg	atg	agc	agc	aaa	ttc	ccc	gag	ctt	ggc	atg	aac	ccc	960
Leu	Thr	Pro	Leu	Met	Ser	Ser	Lys	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	Asn	Pro	
305					310					315					320	
tcg	cac	tgc	aac	gag	atg	tcc	tgg	atc	aag	tcc	atc	ccc	ttc	atc	cac	1008
Ser	His	Cys	Asn	Glu	Met	Ser	Trp	Ile	Lys	Ser	Ile	Pro	Phe	Ile	His	
				325					330					335		
ctc	ggc	aag	cag	aac	ctc	gac	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	aac	acc	ttc	1056
Leu	Gly	Lys	Gln	Asn	Leu	Asp	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	Asn	Thr	Phe	
			340					345					350			
aaa	cca	ttc	gcc	gaa	tac	aag	tcg	gac	tac	gtg	tac	cag	ccc	ttc	ccc	1104
Lys	Pro	Phe	Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	Pro	Phe	Pro	
		355					360					365				
aag	ccc	gtg	tgg	gag	cag	atc	ttc	ggc	tgg	ctt	gtg	aag	ccc	ggc	gcg	1152
Lys	Pro	Val	Trp	Glu	Gln	Ile	Phe	Gly	Trp	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	
		370				375					380					
ggg	atc	atg	atc	atg	gac	ccc	tat	ggc	gcc	acc	atc	agc	gct	acc	ccc	1200
Gly	Ile	Met	Ile	Met	Asp	Pro	Tyr	Gly	Ala	Thr	Ile	Ser	Ala	Thr	Pro	
385					390					395					400	
gaa	gcg	gcg	acg	ccg	ttc	cct	cac	cgc	cag	ggc	gtc	ctc	ttc	aac	atc	1248

- 4 -

Glu	Ala	Ala	Thr	Pro	Phe	Pro	His	Arg	Gln	Gly	Val	Leu	Phe	Asn	Ile		
				405					410					415			
cag	tac	gtc	aac	tac	tgg	ttc	gct	gag	tca	gcc	ggc	gcg	gcg	ccg	ctg		1296
Gln	Tyr	Val	Asn	Tyr	Trp	Phe	Ala	Glu	Ser	Ala	Gly	Ala	Ala	Pro	Leu		
			420					425					430				
cag	tgg	agc	aag	gac	ata	tac	aag	ttc	atg	gag	ccg	tac	gtg	agc	aaa		1344
Gln	Trp	Ser	Lys	Asp	Ile	Tyr	Lys	Phe	Met	Glu	Pro	Tyr	Val	Ser	Lys		
		435					440					445					
aat	ccc	agg	cag	gcg	tat	gcc	aac	tac	agg	gac	atc	gac	ctt	ggc	agg		1392
Asn	Pro	Arg	Gln	Ala	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Arg	Asp	Ile	Asp	Leu	Gly	Arg		
	450					455					460						
aat	gag	gtg	gtg	aac	gac	atc	tcc	acc	tac	agc	agc	ggc	aaa	gtg	tgg		1440
Asn	Glu	Val	Val	Asn	Asp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ser	Ser	Gly	Lys	Val	Trp		
465					470			475							480		
ggt	gag	aag	tac	ttc	aag	ggc	aac	ttc	caa	agg	ctc	gcc	att	acc	aag		1488
Gly	Glu	Lys	Tyr	Phe	Lys	Gly	Asn	Phe	Gln	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys		
				485				490					495				
ggc	aag	gtg	gat	cct	cag	gac	tac	ttc	agg	aac	gag	cag	agc	atc	ccg		1536
Gly	Lys	Val	Asp	Pro	Gln	Asp	Tyr	Phe	Arg	Asn	Glu	Gln	Ser	Ile	Pro		
			500				505						510				
cca	ctg	gtc	gag	aag	tac	tga	tcgaggacct	tgcatggaaa	tttagtgcgt								1587
Pro	Leu	Val	Glu	Lys	Tyr												
		515															
ggttggcggtt	tcacat																1603

<210> 2

<211> 518

<212> PRT

<213> Sec c 4

<400> 2

Asn	Tyr	Arg	Ala	Phe	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Phe	Cys	Ala	Leu	Ser	Cys
1				5					10					15	

Gln	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Lys	Ala	Asp	Phe
		20						25					30		

Leu	Gly	Cys	Leu	Met	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	Ala	Lys
		35					40					45			

Ser	Ser	Pro	Asp	Tyr	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Gln	Thr	Ile	Arg	Asn	Ser
	50					55					60				

Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Pro
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His
 85 90 95
 Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu
 100 105 110
 Ser Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn
 115 120 125
 Lys Met Arg Ala Val Ser Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val
 130 135 140
 Glu Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn
 145 150 155 160
 Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val
 165 170 175
 Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr
 180 185 190
 Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn
 195 200 205
 Gly Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala
 210 215 220
 Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln
 225 230 235 240
 Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Leu Lys Ile Pro
 245 250 255
 Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Ile Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu
 260 265 270
 Val Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile Leu Ala
 275 280 285
 Gly Asn Ser Ala Thr Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Ser Thr
 290 295 300
 Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro
 305 310 315 320

Ser His Cys Asn Glu Met Ser Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His
325 330 335

Leu Gly Lys Gln Asn Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe
340 345 350

Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro
355 360 365

Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Val Lys Pro Gly Ala
370 375 380

Gly Ile Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro
385 390 395 400

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile
405 410 415

Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ser Ala Gly Ala Ala Pro Leu
420 425 430

Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys
435 440 445

Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg
450 455 460

Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp
465 470 475 480

Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys
485 490 495

Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro
500 505 510

Pro Leu Val Glu Lys Tyr
515

<210> 3

<211> 1644

<212> DNA

<213> Sec c 4

<220>

<221> stop_codon

<222> (1561)..(1563)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_DNA

<222> (1)..(66)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_PROT

<222> (1)..(22)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1563)

<223>

<400> 3

aac	tcg	agg	gcc	ttt	gct	ctg	gtg	ccc	ctc	ctc	atc	tgc	gtc	ttg	tcc	48
Asn	Ser	Arg	Ala	Phe	Ala	Leu	Val	Pro	Leu	Leu	Ile	Cys	Val	Leu	Ser	
1			5					10					15			
tgc	cac	gcc	gcc	gtc	tcc	tac	gcg	gcg	gcg	ccg	gtg	ccg	gcc	aag	gag	96
Cys	His	Ala	Ala	Val	Ser	Tyr	Ala	Ala	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Lys	Glu	
		20					25					30				
gac	ttc	ttc	gga	tgc	ctg	gtg	aag	gag	ata	ccg	gcc	cgc	ctc	ctc	tac	144
Asp	Phe	Phe	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	
		35					40				45					
gcc	aag	agc	tcg	cct	gcc	ttc	ccc	acc	gtc	ctg	gcg	cag	acc	atc	agg	192
Ala	Lys	Ser	Ser	Pro	Ala	Phe	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Gln	Thr	Ile	Arg	
	50				55					60						
aac	tcg	cgg	tgg	tcg	tcg	ccg	cag	agc	gtg	aag	ccg	ctc	tac	atc	atc	240
Asn	Ser	Arg	Trp	Ser	Ser	Pro	Gln	Ser	Val	Lys	Pro	Leu	Tyr	Ile	Ile	
65				70					75					80		

acc	ccc	acc	aac	gcc	tcc	cac	atc	cag	tcc	gcg	gtg	gtg	tgc	ggc	cgc	288
Thr	Pro	Thr	Asn	Ala	Ser	His	Ile	Gln	Ser	Ala	Val	Val	Cys	Gly	Arg	
				85					90					95		
cgg	cac	ggc	gtc	cgc	atc	cgc	gtg	cgg	agc	ggc	ggc	cac	gac	tac	gag	336
Arg	His	Gly	Val	Arg	Ile	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Gly	His	Asp	Tyr	Glu	
			100					105					110			
ggc	ctg	tcg	tac	cgg	tcc	gag	cgc	ccc	gag	gcg	ttc	gcc	gtc	gtc	gac	384
Gly	Leu	Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Arg	Pro	Glu	Ala	Phe	Ala	Val	Val	Asp	
		115					120					125				
ctc	aac	aag	atg	cgg	gcc	gtg	gtg	gtc	gac	ggc	aag	gct	cgc	acg	gcg	432
Leu	Asn	Lys	Met	Arg	Ala	Val	Val	Val	Asp	Gly	Lys	Ala	Arg	Thr	Ala	
	130					135					140					
tgg	gtg	gac	tcc	ggt	gcg	cag	ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	gcc	480
Trp	Val	Asp	Ser	Gly	Ala	Gln	Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ala	
145					150					155					160	
aag	aac	agc	ccc	gtg	ctc	gcg	ttc	ccg	gcc	ggc	gtt	tgc	ccg	acc	att	528
Lys	Asn	Ser	Pro	Val	Leu	Ala	Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	
				165					170					175		
ggt	gta	ggc	ggc	aac	ttc	gct	ggc	ggc	ggc	ttc	ggc	atg	ctg	ctg	cgc	576
Gly	Val	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	
			180					185					190			
aag	tac	ggc	atc	gcc	gcc	gag	aac	gtc	atc	gac	gtg	aag	gtg	gtc	gac	624
Lys	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ala	Glu	Asn	Val	Ile	Asp	Val	Lys	Val	Val	Asp	
		195					200					205				
gcc	aac	ggc	aca	ctg	ctc	gac	aag	agc	tcc	atg	agc	gcg	gat	cac	ttc	672
Ala	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Asp	Lys	Ser	Ser	Met	Ser	Ala	Asp	His	Phe	
	210					215					220					
tgg	gcc	gtc	agg	ggc	ggc	ggc	gga	gag	agc	ttc	ggc	atc	gtc	gtg	tcg	720
Trp	Ala	Val	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Glu	Ser	Phe	Gly	Ile	Val	Val	Ser	
225					230					235					240	
tgg	cag	gtg	aag	ctc	ctc	ccg	gtg	cct	ccc	acc	gtg	acc	gtg	ttc	aag	768
Trp	Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Pro	Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Phe	Lys	
				245					250					255		
atc	ccc	aag	acg	gtg	caa	gaa	ggc	gcc	gta	gag	ctc	atc	aac	aag	tgg	816
Ile	Pro	Lys	Thr	Val	Gln	Glu	Gly	Ala	Val	Glu	Leu	Ile	Asn	Lys	Trp	
			260					265					270			
cag	cta	gtc	gcg	ccg	gcc	ctc	ccc	gac	gac	ctg	atg	atc	cgc	atc	atc	864
Gln	Leu	Val	Ala	Pro	Ala	Leu	Pro	Asp	Asp	Leu	Met	Ile	Arg	Ile	Ile	
		275					280					285				
gct	ttc	ggc	ggc	acc	gcc	aag	ttc	gag	gcc	atg	tac	ctg	ggc	acc	tgc	912
Ala	Phe	Gly	Gly	Thr	Ala	Lys	Phe	Glu	Ala	Met	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	
	290					295					300					
aaa	gcc	ctg	aca	ccg	ctg	atg	agc	agc	aga	ttc	ccc	gag	ctc	ggc	atg	960
Lys	Ala	Leu	Thr	Pro	Leu	Met	Ser	Ser	Arg	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	
305					310					315					320	
aac	gcc	tcg	cac	tgc	aac	gag	atg	ccc	tgg	atc	aag	tcc	gtc	cca	ttc	1008

- 9 -

Asn	Ala	Ser	His	Cys	Asn	Glu	Met	Pro	Trp	Ile	Lys	Ser	Val	Pro	Phe	
				325					330					335		
atc	cac	ctt	ggc	aag	cag	gcc	acc	ctc	tcc	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	1056
Ile	His	Leu	Gly	Lys	Gln	Ala	Thr	Leu	Ser	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	
			340					345					350			
aac	acc	ttc	aaa	ccc	ttc	gcc	gag	tac	aag	tcg	gac	tac	gtc	tac	cag	1104
Asn	Thr	Phe	Lys	Pro	Phe	Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	
		355					360					365				
ccc	gtc	ccc	aag	ccc	gtc	tgg	gcg	cag	atc	ttc	gtc	tgg	ctc	gtc	aaa	1152
Pro	Val	Pro	Lys	Pro	Val	Trp	Ala	Gln	Ile	Phe	Val	Trp	Leu	Val	Lys	
	370					375					380					
ccc	ggc	gcc	ggg	atc	atg	gtc	atg	gac	ccc	tac	ggc	gcc	gcc	atc	agc	1200
Pro	Gly	Ala	Gly	Ile	Met	Val	Met	Asp	Pro	Tyr	Gly	Ala	Ala	Ile	Ser	
385					390					395					400	
gcc	acc	ccc	gaa	gcc	gcc	acg	ccg	ttc	cct	cac	cgc	aag	gac	gtc	ctc	1248
Ala	Thr	Pro	Glu	Ala	Ala	Thr	Pro	Phe	Pro	His	Arg	Lys	Asp	Val	Leu	
				405					410					415		
ttc	aac	atc	cag	tac	gtc	aac	tac	tgg	ttc	gac	gag	gca	ggc	ggc	gcc	1296
Phe	Asn	Ile	Gln	Tyr	Val	Asn	Tyr	Trp	Phe	Asp	Glu	Ala	Gly	Gly	Ala	
			420					425					430			
gcg	ccg	ctg	cag	tgg	agc	aag	gac	atg	tac	agg	ttc	atg	gag	ccg	tac	1344
Ala	Pro	Leu	Gln	Trp	Ser	Lys	Asp	Met	Tyr	Arg	Phe	Met	Glu	Pro	Tyr	
		435					440					445				
gtc	agc	aag	aac	ccc	aga	cag	gcc	tac	gcc	aac	tac	agg	gac	atc	gac	1392
Val	Ser	Lys	Asn	Pro	Arg	Gln	Ala	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Arg	Asp	Ile	Asp	
	450					455					460					
ctc	ggc	agg	aac	gag	gtg	gtc	aac	gac	atc	tcc	acc	tat	gcc	agc	ggc	1440
Leu	Gly	Arg	Asn	Glu	Val	Val	Asn	Asp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ala	Ser	Gly	
465					470					475					480	
aag	gtc	tgg	ggc	gag	aag	tac	ttc	aag	ggc	aac	ttc	caa	agg	ctc	gcc	1488
Lys	Val	Trp	Gly	Glu	Lys	Tyr	Phe	Lys	Gly	Asn	Phe	Gln	Arg	Leu	Ala	
				485					490					495		
att	acc	aag	ggc	aag	gtg	gat	cct	cag	gac	tac	ttc	agg	aac	gag	cag	1536
Ile	Thr	Lys	Gly	Lys	Val	Asp	Pro	Gln	Asp	Tyr	Phe	Arg	Asn	Glu	Gln	
			500					505					510			
agc	atc	ccg	ccg	ctg	cta	ggg	aag	tag	tagtactctt	gcttgcatgg						1583
Ser	Ile	Pro	Pro	Leu	Leu	Gly	Lys									
		515				520										
agatttgtag	tgcgtctttc	gcgttttcaaa	tgcccaacta	gtagaataag	gacggtgcgt											1643
a																1644

<210> 4

<211> 520

<212> PRT

- 10 -

<213> Sec c 4

<400> 4

Asn Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Pro Leu Leu Ile Cys Val Leu Ser
 1 5 10 15
 Cys His Ala Ala Val Ser Tyr Ala Ala Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu
 20 25 30
 Asp Phe Phe Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr
 35 40 45
 Ala Lys Ser Ser Pro Ala Phe Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg
 50 55 60
 Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro Gln Ser Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile
 65 70 75 80
 Thr Pro Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg
 85 90 95
 Arg His Gly Val Arg Ile Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu
 100 105 110
 Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp
 115 120 125
 Leu Asn Lys Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Lys Ala Arg Thr Ala
 130 135 140
 Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala
 145 150 155 160
 Lys Asn Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile
 165 170 175
 Gly Val Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg
 180 185 190
 Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp
 195 200 205
 Ala Asn Gly Thr Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe
 210 215 220

- 11 -

Trp Ala Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser
 225 230 235 240

Trp Gln Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys
 245 250 255

Ile Pro Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Glu Leu Ile Asn Lys Trp
 260 265 270

Gln Leu Val Ala Pro Ala Leu Pro Asp Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile
 275 280 285

Ala Phe Gly Gly Thr Ala Lys Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys
 290 295 300

Lys Ala Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Arg Phe Pro Glu Leu Gly Met
 305 310 315 320

Asn Ala Ser His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Val Pro Phe
 325 330 335

Ile His Leu Gly Lys Gln Ala Thr Leu Ser Asp Leu Leu Asn Arg Asn
 340 345 350

Asn Thr Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln
 355 360 365

Pro Val Pro Lys Pro Val Trp Ala Gln Ile Phe Val Trp Leu Val Lys
 370 375 380

Pro Gly Ala Gly Ile Met Val Met Asp Pro Tyr Gly Ala Ala Ile Ser
 385 390 395 400

Ala Thr Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Asp Val Leu
 405 410 415

Phe Asn Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Asp Glu Ala Gly Gly Ala
 420 425 430

Ala Pro Leu Gln Trp Ser Lys Asp Met Tyr Arg Phe Met Glu Pro Tyr
 435 440 445

Val Ser Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp
 450 455 460

Leu Gly Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ala Ser Gly
 465 470 475 480

Lys Val Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala
485 490 495

Ile Thr Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln
500 505 510

Ser Ile Pro Pro Leu Leu Gly Lys
515 520

<210> 5

<211> 1608

<212> DNA

<213> Hor v 4

<220>

<221> stop_codon

<222> (1555)..(1557)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_DNA

<222> (1)..(66)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_PROT

<222> (1)..(22)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<400>	5																
agc	tcg	agg	gcc	ttc	gct	ctg	gtg	ctc	ctc	ctc	tgc	gcc	ttg	tcc	tgc		48
Ser	Ser	Arg	Ala	Phe	Ala	Leu	Val	Leu	Leu	Leu	Cys	Ala	Leu	Ser	Cys		
1				5					10					15			
cac	cac	gct	gcc	gtc	tcc	tcc	gcg	cag	gtg	ccg	gcc	aag	gac	gac	ttc		96
His	His	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Ala	Gln	Val	Pro	Ala	Lys	Asp	Asp	Phe		
			20					25					30				
ctg	gga	tgc	ctc	gtg	aag	gag	ata	ccg	gcc	cgc	ctc	ctc	ttc	gcc	aag		144
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Phe	Ala	Lys		
		35					40					45					
agc	tcg	cct	gcc	ttc	ccc	gcc	gtc	ctg	gag	cag	acc	atc	agg	aac	tcg		192
Ser	Ser	Pro	Ala	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Glu	Gln	Thr	Ile	Arg	Asn	Ser		
	50					55					60						
cgg	tgg	tcg	tcg	ccg	cag	aac	gtg	aag	ccg	ctc	tac	atc	atc	acc	ccc		240
Arg	Trp	Ser	Ser	Pro	Gln	Asn	Val	Lys	Pro	Leu	Tyr	Ile	Ile	Thr	Pro		
65				70					75						80		
acc	aac	acc	tcc	cac	atc	cag	tct	gct	gtg	gtg	tgc	ggc	cgc	cgg	cac		288
Thr	Asn	Thr	Ser	His	Ile	Gln	Ser	Ala	Val	Val	Cys	Gly	Arg	Arg	His		
				85					90					95			
ggc	gtc	cgc	ctc	cgc	gtg	cgg	agc	ggc	ggc	cac	gac	tac	gag	ggc	ctg		336
Gly	Val	Arg	Leu	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Gly	His	Asp	Tyr	Glu	Gly	Leu		
			100					105					110				
tcg	tac	cgg	tcc	gag	cgc	ccc	gag	gcg	ttc	gcc	gtc	gta	gac	ctc	aac		384
Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Arg	Pro	Glu	Ala	Phe	Ala	Val	Val	Asp	Leu	Asn		
		115					120					125					
aag	atg	cgg	acc	gtg	ttg	gtc	aac	gaa	aag	gcc	cgc	acg	gcg	tgg	gtg		432
Lys	Met	Arg	Thr	Val	Leu	Val	Asn	Glu	Lys	Ala	Arg	Thr	Ala	Trp	Val		
	130					135					140						
gac	tcc	ggc	gcg	cag	ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	gcc	aag	aac		480
Asp	Ser	Gly	Ala	Gln	Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ala	Lys	Asn		
145					150				155						160		
agc	ccc	gtg	ctc	gcg	ttc	cca	gcc	ggc	gtt	tgc	ccg	tcc	att	ggt	gta		528
Ser	Pro	Val	Leu	Ala	Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Ser	Ile	Gly	Val		
				165					170					175			
ggt	ggc	aac	ttc	gct	ggc	ggc	ggc	ttc	ggc	atg	ctg	ctg	cgc	aag	tac		576
Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Lys	Tyr		
			180					185					190				
ggc	atc	gcc	gcc	gag	aac	gtc	atc	gac	gtc	aag	ctg	gtc	gac	gcc	aac		624
Gly	Ile	Ala	Ala	Glu	Asn												

gtg	aag	ctt	ctc	ccg	gtg	cct	ccc	acc	gtg	act	gtg	ttt	cag	atc	ccc	768
Val	Lys	Leu	Leu	Pro	Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Phe	Gln	Ile	Pro	
				245					250					255		
aag	aca	gtg	caa	gaa	ggc	gcc	gta	gac	ctc	atc	aac	aag	tgg	cag	ctg	816
Lys	Thr	Val	Gln	Glu	Gly	Ala	Val	Asp	Leu	Ile	Asn	Lys	Trp	Gln	Leu	
			260					265					270			
gtc	gcg	ccg	gcc	ctt	ccc	ggc	gac	atc	atg	atc	cgc	atc	atc	gcc	atg	864
Val	Ala	Pro	Ala	Leu	Pro	Gly	Asp	Ile	Met	Ile	Arg	Ile	Ile	Ala	Met	
			275				280					285				
ggg	gac	aaa	gcg	acg	ttc	gag	gcc	atg	tac	ctg	ggc	acc	tgc	aaa	acc	912
Gly	Asp	Lys	Ala	Thr	Phe	Glu	Ala	Met	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	Lys	Thr	
	290					295					300					
ctg	acg	ccg	ctg	atg	agc	agc	aaa	ttc	ccg	gag	ctt	ggc	atg	aac	ccc	960
Leu	Thr	Pro	Leu	Met	Ser	Ser	Lys	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	Asn	Pro	
305					310					315					320	
tcg	cac	tgc	aac	gag	atg	ccc	tgg	atc	aag	tcc	atc	ccc	ttc	atc	cac	1008
Ser	His	Cys	Asn	Glu	Met	Pro	Trp	Ile	Lys	Ser	Ile	Pro	Phe	Ile	His	
				325					330					335		
ctt	ggc	aag	cag	gcc	acc	ctg	gcc	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	aac	acc	1056
Leu	Gly	Lys	Gln	Ala	Thr	Leu	Ala	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	Asn	Thr	
			340					345					350			
ttc	aaa	ccc	ttc	gcc	gaa	tac	aag	tcg	gac	tac	gtc	tac	cag	ccc	gtc	1104
Phe	Lys	Pro	Phe	Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	Pro	Val	
		355					360					365				
ccc	aag	ccc	gtg	tgg	gag	cag	ctc	ttc	ggc	tgg	ctc	acg	aaa	ccc	ggc	1152
Pro	Lys	Pro	Val	Trp	Glu	Gln	Leu	Phe	Gly	Trp	Leu	Thr	Lys	Pro	Gly	
	370					375					380					
gcg	ggg	atc	atg	gtc	atg	gac	cca	tac	ggc	gcc	acc	atc	agc	gcc	acc	1200
Ala	Gly	Ile	Met	Val	Met	Asp	Pro	Tyr	Gly	Ala	Thr	Ile	Ser	Ala	Thr	
385					390				395						400	
ccc	gaa	gcg	gcg	acg	ccg	ttc	cct	cac	cgc	aag	ggc	gtc	ctc	ttc	aac	1248
Pro	Glu	Ala	Ala	Thr	Pro	Phe	Pro	His	Arg	Lys	Gly	Val	Leu	Phe	Asn	
				405					410					415		
atc	cag	tac	gtc	aac	tac	tgg	ttc	gcc	gag	gca	gcc	ggc	gcc	gcg	ccg	1296
Ile	Gln	Tyr	Val	Asn	Tyr	Trp	Phe	Ala	Glu	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Pro	
			420					425					430			
ctg	cag	tgg	agc	aag	gac	att	tac	aaa	ttc	atg	gag	ccg	ttc	gtg	agc	1344
Leu	Gln	Trp	Ser	Lys	Asp	Ile	Tyr	Lys	Phe	Met	Glu	Pro	Phe	Val	Ser	
		435					440					445				
aag	aac	ccc	agg	cag	gcg	tac	gcc	aac	tac	agg	gac	atc	gac	ctc	ggc	1392
Lys	Asn	Pro	Arg	Gln	Ala	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Arg	Asp	Ile	Asp	Leu	Gly	
	450					455					460					
agg	aac	gag	gtg	gtg	aac	gac	atc	tca	acc	tac	agc	agc	ggc	aag	gtg	1440
Arg	Asn	Glu	Val	Val	Asn	Asp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ser	Ser	Gly	Lys	Val	
465					470					475					480	
tgg	ggc	gag	aag	tac	ttc	aag	ggc	aac	ttc	caa	agg	ctc	gcc	atc	acc	1488

- 15 -

Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr
 485 490 495
 aag ggc aag gtg gat ccc cag gac tac ttc agg aac gag cag agc atc 1536
 Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile
 500 505 510
 ccg ccg ctg ctg ggc aag tag tgaccgagag tcttgcatgg agatttgtag 1587
 Pro Pro Leu Leu Gly Lys
 515
 tgcgtgcttg gcgtttctga t 1608

<210> 6

<211> 518

<212> PRT

<213> Hor v 4

<400> 6

Ser Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Ala Leu Ser Cys
 1 5 10 15
 His His Ala Ala Val Ser Ser Ala Gln Val Pro Ala Lys Asp Asp Phe
 20 25 30
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Phe Ala Lys
 35 40 45
 Ser Ser Pro Ala Phe Pro Ala Val Leu Glu Gln Thr Ile Arg Asn Ser
 50 55 60
 Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro
 65 70 75 80
 Thr Asn Thr Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His
 85 90 95
 Gly Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu
 100 105 110
 Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp Leu Asn
 115 120 125
 Lys Met Arg Thr Val Leu Val Asn Glu Lys Ala Arg Thr Ala Trp Val
 130 135 140

Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn
 145 150 155 160
 Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val
 165 170 175
 Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr
 180 185 190
 Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Leu Val Asp Ala Asn
 195 200 205
 Gly Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala
 210 215 220
 Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln
 225 230 235 240
 Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Gln Ile Pro
 245 250 255
 Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Ile Asn Lys Trp Gln Leu
 260 265 270
 Val Ala Pro Ala Leu Pro Gly Asp Ile Met Ile Arg Ile Ile Ala Met
 275 280 285
 Gly Asp Lys Ala Thr Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr
 290 295 300
 Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro
 305 310 315 320
 Ser His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His
 325 330 335
 Leu Gly Lys Gln Ala Thr Leu Ala Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr
 340 345 350
 Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Val
 355 360 365
 Pro Lys Pro Val Trp Glu Gln Leu Phe Gly Trp Leu Thr Lys Pro Gly
 370 375 380
 Ala Gly Ile Met Val Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr
 385 390 395 400

- 17 -

Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn
405 410 415

Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Gly Ala Ala Pro
420 425 430

Leu Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Phe Val Ser
435 440 445

Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly
450 455 460

Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val
465 470 475 480

Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr
485 490 495

Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile
500 505 510

Pro Pro Leu Leu Gly Lys
515

<210> 7

<211> 1603

<212> DNA

<213> Tri a 4

<220>

<221> stop_codon

<222> (1555) .. (1557)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_DNA

<222> (1) .. (63)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_PROT

<222> (1)..(21)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<400> 7

aac	tat	agg	gcc	ttc	acg	ctg	gtg	ctc	ctc	ttc	tgc	gcc	ttg	tcc	tgt	48
Asn	Tyr	Arg	Ala	Phe	Thr	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Cys	Ala	Leu	Ser	Cys	
1				5				10						15		
caa	gcc	gcc	gcc	acc	tac	gcg	ccg	gtg	cct	gcc	aag	gag	gac	ttc	ctc	96
Gln	Ala	Ala	Ala	Thr	Tyr	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Lys	Glu	Asp	Phe	Leu	
			20					25					30			
gga	tgc	ctc	atg	aag	gag	ata	ccg	gca	cgc	ctc	ctc	tac	gcc	aag	agc	144
Gly	Cys	Leu	Met	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	Ala	Lys	Ser	
		35					40					45				
tcg	cct	gac	ttc	ccc	acc	gtc	ctg	gcg	cag	acc	atc	agg	aac	tcg	cgg	192
Ser	Pro	Asp	Phe	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Gln	Thr	Ile	Arg	Asn	Ser	Arg	
	50					55					60					
tgg	ttg	tcg	ccg	cag	aac	gtg	aag	ccg	ctc	tac	atc	atc	acc	ccc	acc	240
Trp	Leu	Ser	Pro	Gln	Asn	Val	Lys	Pro	Leu	Tyr	Ile	Ile	Thr	Pro	Thr	
65				70						75				80		
aac	gcc	tcg	cac	atc	cag	tcc	gcg	gtg	gtg	tgc	gga	cgc	cgg	cac	agc	288
Asn	Ala	Ser	His	Ile	Gln	Ser	Ala	Val	Val	Cys	Gly	Arg	Arg	His	Ser	
				85				90						95		
gtc	cgc	ctc	cgc	gtc	cgg	agc	ggc	ggc	cac	gac	tac	gag	ggc	ctg	tcg	336
Val	Arg	Leu	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Gly	His	Asp	Tyr	Glu	Gly	Leu	Ser	
			100					105					110			
tac	cgg	tcc	gag	aaa	ccc	gag	acg	ttc	gcc	gtc	gtc	gac	ctc	aac	aag	384
Tyr	Arg	Ser	Glu	Lys	Pro	Glu	Thr	Phe	Ala	Val	Val	Asp	Leu	Asn	Lys	
		115				120						125				
atg	cgg	gca	gtg	ttg	atc	gac	ggc	tac	gcc	cgc	acg	gcg	tgg	gtc	gaa	432
Met	Arg	Ala	Val	Leu	Ile	Asp	Gly	Tyr	Ala	Arg	Thr	Ala	Trp	Val	Glu	
	130					135					140					
tcc	ggc	gcg	cag	ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	gcg	aaa	aac	agc	480
Ser	Gly	Ala	Gln	Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ala	Lys	Asn	Ser	
145					150					155					160	

ccc	gtg	ctc	gcg	ttc	ccg	gcc	ggc	gtc	tgc	ccg	acc	atc	ggc	gtc	ggc	528
Pro	Val	Leu	Ala	Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	Gly	Val	Gly	
				165					170					175		
ggc	aac	ttc	gca	ggc	ggc	ggc	ttt	ggc	atg	ctg	ctg	cgg	aag	tac	ggc	576
Gly	Asn	Phe	Ala	Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Lys	Tyr	Gly	
			180					185					190			
atc	gcc	gcc	gag	aac	gtc	atc	gac	gtc	aag	gtg	gtc	gac	ccc	aac	ggc	624
Ile	Ala	Ala	Glu	Asn	Val	Ile	Asp	Val	Lys	Val	Val	Asp	Pro	Asn	Gly	
			195				200					205				
aag	ctt	ctc	gac	aag	agc	tcc	atg	agc	ccg	gac	cac	ttc	tgg	gcc	gtc	672
Lys	Leu	Leu	Asp	Lys	Ser	Ser	Met	Ser	Pro	Asp	His	Phe	Trp	Ala	Val	
	210					215					220					
agg	ggc	ggc	ggc	gga	gag	agc	ttt	ggc	atc	gtc	gtg	tcg	tgg	caa	gtg	720
Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Glu	Ser	Phe	Gly	Ile	Val	Val	Ser	Trp	Gln	Val	
225					230					235					240	
aag	ctc	ctg	ccg	gtg	cct	ccc	acc	gtg	acc	gtg	ttc	aag	atc	ccc	aag	768
Lys	Leu	Leu	Pro	Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Phe	Lys	Ile	Pro	Lys	
				245				250						255		
aca	gtg	caa	gaa	ggc	gcc	gta	gac	ctc	gtc	aac	aag	tgg	caa	ctg	gtc	816
Thr	Val	Gln	Glu	Gly	Ala	Val	Asp	Leu	Val	Asn	Lys	Trp	Gln	Leu	Val	
			260					265					270			
ggg	ccg	gcc	ctt	ccc	ggc	gac	ctc	atg	atc	cgc	gtc	atc	gct	gcg	ggg	864
Gly	Pro	Ala	Leu	Pro	Gly	Asp	Leu	Met	Ile	Arg	Val	Ile	Ala	Ala	Gly	
		275				280						285				
aac	acc	gcg	aca	ttc	gag	ggc	atg	tac	ctg	ggc	acc	tgc	caa	acc	ctg	912
Asn	Thr	Ala	Thr	Phe	Glu	Gly	Met	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	Gln	Thr	Leu	
	290					295					300					
acg	ccg	ttg	atg	agc	agc	caa	ttc	ccc	gag	ctt	ggc	atg	aac	ccc	tat	960
Thr	Pro	Leu	Met	Ser	Ser	Gln	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	Asn	Pro	Tyr	
305				310						315					320	
cac	tgc	aac	gag	atg	ccc	tgg	atc	aag	tcc	atc	ccc	ttc	atc	cac	ctc	1008
His	Cys	Asn	Glu	Met	Pro	Trp	Ile	Lys	Ser	Ile	Pro	Phe	Ile	His	Leu	
				325				330						335		
ggc	aaa	gag	gcc	agc	ctg	gtc	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	aac	acc	ttc	1056
Gly	Lys	Glu	Ala	Ser	Leu	Val	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	Asn	Thr	Phe	
			340					345					350			
aag	ccc	ttc	gcc	gaa	tac	aag	tcg	gac	tac	gtg	tac	cag	ccc	ttc	ccc	1104
Lys	Pro	Phe	Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	Pro	Phe	Pro	
		355					360					365				
aag	ccc	gtg	tgg	gag	cag	atc	ttc	ggc	tgg	ctc	acg	aag	ccc	ggt	ggg	1152
Lys	Pro	Val	Trp	Glu	Gln	Ile	Phe	Gly	Trp	Leu	Thr	Lys	Pro	Gly	Gly	
	370					375					380					
ggg	atg	atg	atc	atg	gac	cca	tac	ggc	gcc	acc	atc	agc	gcc	acc	ccc	1200
Gly	Met	Met	Ile	Met	Asp	Pro	Tyr	Gly	Ala	Thr	Ile	Ser	Ala	Thr	Pro	
385					390					395					400	
gaa	gcg	gcg	acg	ccg	ttc	cct	cac	cgc	cag	ggc	gtt	ctc	ttc	aac	atc	1248

- 20 -

Glu	Ala	Ala	Thr	Pro	Phe	Pro	His	Arg	Gln	Gly	Val	Leu	Phe	Asn	Ile	
				405					410					415		
cag	tac	gtc	aac	tac	tgg	ttc	gcc	gag	gca	gcc	gcc	gcc	gcg	ccg	ctg	1296
Gln	Tyr	Val	Asn	Tyr	Trp	Phe	Ala	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Pro	Leu	
			420					425					430			
cag	tgg	agc	aag	gac	atg	tac	aat	ttc	atg	gag	ccg	tac	gtg	agc	aag	1344
Gln	Trp	Ser	Lys	Asp	Met	Tyr	Asn	Phe	Met	Glu	Pro	Tyr	Val	Ser	Lys	
		435					440					445				
aac	ccc	agg	cag	gcg	tac	gcc	aac	tac	agg	gac	att	gac	ctc	ggc	agg	1392
Asn	Pro	Arg	Gln	Ala	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Arg	Asp	Ile	Asp	Leu	Gly	Arg	
	450					455					460					
aac	gag	gtg	gtg	aac	gac	atc	tca	acc	tat	agc	agc	ggc	aag	gtt	tgg	1440
Asn	Glu	Val	Val	Asn	Asp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ser	Ser	Gly	Lys	Val	Trp	
465					470					475					480	
ggc	gag	aag	tac	ttc	aag	ggc	aac	ttc	caa	agg	ctc	gct	att	acc	aag	1488
Gly	Glu	Lys	Tyr	Phe	Lys	Gly	Asn	Phe	Gln	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	
				485					490					495		
ggc	aag	gtg	gat	cct	cag	gac	tac	ttc	agg	aac	gag	cag	agc	atc	ccg	1536
Gly	Lys	Val	Asp	Pro	Gln	Asp	Tyr	Phe	Arg	Asn	Glu	Gln	Ser	Ile	Pro	
			500					505					510			
ccg	ctg	ctc	gag	aag	tac	tga	tcgaggacct	tgcatggaga	tttagtgcgt							1587
Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Tyr											
			515													
ggttg	ccg	tt	tcacat													1603

<210> 8

<211> 518

<212> PRT

<213> Tri a 4

<400> 8

Asn	Tyr	Arg	Ala	Phe	Thr	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Cys	Ala	Leu	Ser	Cys
1				5					10					15	

Gln	Ala	Ala	Ala	Thr	Tyr	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Lys	Glu	Asp	Phe	Leu
			20					25					30		

Gly	Cys	Leu	Met	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	Ala	Lys	Ser
		35					40					45			

Ser	Pro	Asp	Phe	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Gln	Thr	Ile	Arg	Asn	Ser	Arg
	50					55					60				

- 21 -

Trp Leu Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr
 65 70 75 80

Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser
 85 90 95

Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser
 100 105 110

Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys
 115 120 125

Met Arg Ala Val Leu Ile Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu
 130 135 140

Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser
 145 150 155 160

Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile Gly Val Gly
 165 170 175

Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly
 180 185 190

Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn Gly
 195 200 205

Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala Val
 210 215 220

Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val
 225 230 235 240

Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys
 245 250 255

Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val
 260 265 270

Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly
 275 280 285

Asn Thr Ala Thr Phe Glu Gly Met Tyr Leu Gly Thr Cys Gln Thr Leu
 290 295 300

Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr
 305 310 315 320

<210>	9
<211>	1603
<212>	DNA
<213>	Tri a' 4

<220>

<221> stop_codon

<222> (1555) .. (1557)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (1557)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_DNA

<222> (1) .. (63)

<223>

<220>

<221> signal_sequence_PROT

<222> (1) .. (21)

<223>

<400> 9

aac	tgt	agg	gcc	ttc	gcg	cag	gtg	ctc	ctc	ttc	ttc	gcc	ttg	tcc	tgc	48
Asn	Cys	Arg	Ala	Phe	Ala	Gln	Val	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Leu	Ser	Cys	
1				5				10					15			

caa	gcc	gcc	gcc	acc	tac	gcg	ccg	gtg	cct	gcc	aag	gag	gac	ttc	ctc	96
Gln	Ala	Ala	Ala	Thr	Tyr	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Lys	Glu	Asp	Phe	Leu	
			20					25					30			

gga	tgc	ctc	atg	aag	gag	ata	ccg	gcc	cgc	ctc	ctc	tac	gcc	aag	agc	144
Gly	Cys	Leu	Met	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	Ala	Lys	Ser	
		35					40					45				

tcg	cct	gac	tac	ccc	acc	gtg	ctg	gcg	cag	acc	atc	agg	aac	tcg	cgg	192
Ser	Pro	Asp	Tyr	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Gln	Thr	Ile	Arg	Asn	Ser	Arg	
	50					55					60					

tgg	tcg	acg	cag	cag	aac	gtg	aag	ccg	ctg	tac	atc	atc	acc	ccc	acc	240
Trp	Ser	Thr	Gln	Gln	Asn	Val	Lys	Pro	Leu	Tyr	Ile	Ile	Thr	Pro	Thr	
65					70					75					80	

aac	gcc	tcc	cac	atc	caa	tcc	gcg	gtg	gtg	tgc	ggc	cgc	cgg	cac	ggc	288
Asn	Ala	Ser	His	Ile	Gln	Ser	Ala	Val	Val	Cys	Gly	Arg	Arg	His	Gly	
				85					90					95		
gtc	cgc	ctc	cgc	gtg	cgg	agc	ggc	ggc	cac	gac	tac	gag	ggc	ctg	tcg	336
Val	Arg	Leu	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Gly	His	Asp	Tyr	Glu	Gly	Leu	Ser	
			100					105					110			
tac	cgg	tcc	gag	aaa	ccc	gag	acg	ttc	gcc	gtc	gtc	gac	ctc	aac	aag	384
Tyr	Arg	Ser	Glu	Lys	Pro	Glu	Thr	Phe	Ala	Val	Val	Asp	Leu	Asn	Lys	
		115					120					125				
atg	cgg	gca	gtg	gtt	gtc	gac	ggc	tac	gcc	cgc	acg	gcg	tgg	gtc	gaa	432
Met	Arg	Ala	Val	Val	Val	Asp	Gly	Tyr	Ala	Arg	Thr	Ala	Trp	Val	Glu	
	130					135					140					
tcc	ggc	gcg	cag	ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	gcg	aag	aac	agc	480
Ser	Gly	Ala	Gln	Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ala	Lys	Asn	Ser	
145					150					155					160	
ccc	gtg	ctc	gcg	ttc	ccg	gcc	ggc	gtc	tgc	ccg	tcc	atc	ggc	gtc	ggc	528
Pro	Val	Leu	Ala	Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Ser	Ile	Gly	Val	Gly	
				165					170					175		
ggc	aac	ttc	gca	ggc	ggc	ggc	ttc	ggc	atg	ctg	ctg	cgc	aag	tac	ggc	576
Gly	Asn	Phe	Ala	Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Lys	Tyr	Gly	
			180					185					190			
atc	gcc	gcc	gag	aac	gtc	atc	gac	gtc	aag	gtg	gtc	gac	ccc	gac	ggc	624
Ile	Ala	Ala	Glu	Asn	Val	Ile	Asp	Val	Lys	Val	Val	Asp	Pro	Asp	Gly	
		195					200					205				
aag	ctg	ctc	gac	aag	agc	tcc	atg	agc	gcg	gac	cac	ttc	tgg	gcc	gtc	672
Lys	Leu	Leu	Asp	Lys	Ser	Ser	Met	Ser	Ala	Asp	His	Phe	Trp	Ala	Val	
	210					215					220					
agg	ggc	ggc	ggc	gga	gag	agc	ttc	ggc	atc	gtc	gtc	tcg	tgg	cag	gtg	720
Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Glu	Ser	Phe	Gly	Ile	Val	Val	Ser	Trp	Gln	Val	
225					230					235					240	
aag	ctc	atg	cca	gtg	cct	ccc	acc	gtc	acc	gtg	ttt	aag	atc	ccc	aag	768
Lys	Leu	Met	Pro	Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Phe	Lys	Ile	Pro	Lys	
				245					250					255		
acg	gtg	caa	gaa	ggc	gcc	gta	gac	ctc	gtc	aac	aag	tgg	cag	ctg	gtc	816
Thr	Val	Gln	Glu	Gly	Ala	Val	Asp	Leu	Val	Asn	Lys	Trp	Gln	Leu	Val	
			260				265						270			
ggg	ccg	gca	ctt	ccc	ggc	gac	ctc	atg	atc	cgc	gtc	atc	gct	gcc	ggg	864
Gly	Pro	Ala	Leu	Pro	Gly	Asp	Leu	Met	Ile	Arg	Val	Ile	Ala	Ala	Gly	
		275					280					285				
aac	acg	gcg	acg	ttc	gag	gcc	ttg	tac	ctg	ggc	acc	tgc	aaa	acc	ctg	912
Asn	Thr	Ala	Thr	Phe	Glu	Ala	Leu	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	Lys	Thr	Leu	
	290					295					300					
acg	ccg	ctg	atg	agc	agc	caa	ttc	ccc	gag	ctt	ggc	atg	aac	ccc	tat	960
Thr	Pro	Leu	Met	Ser	Ser	Gln	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	Asn	Pro	Tyr	
305					310					315					320	
cac	tgc	aac	gag	atg	ccc	tgg	atc	aag	tcc	gtc	ccc	ttc	atc	cac	ctc	1008

- 25 -

His	Cys	Asn	Glu	Met	Pro	Trp	Ile	Lys	Ser	Val	Pro	Phe	Ile	His	Leu	
				325					330					335		
ggc	aaa	cag	gct	ggc	ctg	gac	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	aac	acc	ttc	1056
Gly	Lys	Gln	Ala	Gly	Leu	Asp	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	Asn	Thr	Phe	
			340					345					350			
aag	ccc	ttc	gcc	gaa	tac	aag	tcg	gac	tac	gtg	tac	cag	ccc	ttc	ccc	1104
Lys	Pro	Phe	Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	Pro	Phe	Pro	
		355					360					365				
aag	ccc	gtg	tgg	gag	cag	atc	ttc	ggc	tgg	ctc	gcg	aag	ccc	ggc	gcg	1152
Lys	Pro	Val	Trp	Glu	Gln	Ile	Phe	Gly	Trp	Leu	Ala	Lys	Pro	Gly	Ala	
	370					375					380					
ggg	atc	atg	atc	atg	gac	ccc	tac	ggc	gcc	acc	atc	agc	gcc	acc	ccc	1200
Gly	Ile	Met	Ile	Met	Asp	Pro	Tyr	Gly	Ala	Thr	Ile	Ser	Ala	Thr	Pro	
385					390					395					400	
gaa	gcg	gcg	acg	ccg	ttc	cct	cac	cg	cag	ggc	gtc	ctc	ttc	aac	atc	1248
Glu	Ala	Ala	Thr	Pro	Phe	Pro	His	Arg	Gln	Gly	Val	Leu	Phe	Asn	Ile	
				405				410						415		
cag	tat	gtc	aac	tac	tgg	ttc	gcc	gag	cca	gcc	ggc	gcc	gcg	ccg	ctg	1296
Gln	Tyr	Val	Asn	Tyr	Trp	Phe	Ala	Glu	Pro	Ala	Gly	Ala	Ala	Pro	Leu	
			420				425						430			
cag	tgg	agc	aag	gac	att	tac	aat	ttc	atg	gag	ccg	tac	gtg	agc	aag	1344
Gln	Trp	Ser	Lys	Asp	Ile	Tyr	Asn	Phe	Met	Glu	Pro	Tyr	Val	Ser	Lys	
		435					440					445				
aac	ccc	agg	cag	gcg	tac	gcc	aac	tac	agg	gac	atc	gac	ctc	ggc	agg	1392
Asn	Pro	Arg	Gln	Ala	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Arg	Asp	Ile	Asp	Leu	Gly	Arg	
	450					455					460					
aat	gag	gtg	gtg	aac	gac	atc	tca	acc	tac	agc	agc	ggc	aag	gtg	tgg	1440
Asn	Glu	Val	Val	Asn	Asp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ser	Ser	Gly	Lys	Val	Trp	
465					470					475					480	
ggc	gag	aag	tac	ttc	aag	agc	aac	ttc	caa	agg	ctc	gcc	att	acc	aag	1488
Gly	Glu	Lys	Tyr	Phe	Lys	Ser	Asn	Phe	Gln	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	
				485				490						495		
ggc	aag	gta	gat	cct	cag	gac	tac	ttc	agg	aat	gag	caa	agc	atc	ccg	1536
Gly	Lys	Val	Asp	Pro	Gln	Asp	Tyr	Phe	Arg	Asn	Glu	Gln	Ser	Ile	Pro	
			500					505					510			
ccg	ctg	atc	gag	aag	tac	tga	tcgaggac	ct	tgcatggaga	tttagtgcgt						1587
Pro	Leu	Ile	Glu	Lys	Tyr											
		515														
ggttggcg	ggtt	tcacat														1603

<210> 10

<211> 518

<212> PRT

<213> Tri a 4

<400> 10

Asn Cys Arg Ala Phe Ala Gln Val Leu Leu Phe Phe Ala Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala Thr Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu Asp Phe Leu
 20 25 30

Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser
 35 40 45

Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg
 50 55 60

Trp Ser Thr Gln Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr
 65 70 75 80

Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Gly
 85 90 95

Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser
 100 105 110

Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys
 115 120 125

Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu
 130 135 140

Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser
 145 150 155 160

Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val Gly
 165 170 175

Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly
 180 185 190

Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asp Gly
 195 200 205

Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala Val
 210 215 220

Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val
 225 230 235 240

- 27 -

Lys Leu Met Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys
 245 250 255

Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val
 260 265 270

Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly
 275 280 285

Asn Thr Ala Thr Phe Glu Ala Leu Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr Leu
 290 295 300

Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr
 305 310 315 320

His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Val Pro Phe Ile His Leu
 325 330 335

Gly Lys Gln Ala Gly Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe
 340 345 350

Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro
 355 360 365

Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 370 375 380

Gly Ile Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro
 385 390 395 400

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile
 405 410 415

Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Pro Ala Gly Ala Ala Pro Leu
 420 425 430

Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys
 435 440 445

Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg
 450 455 460

Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp
 465 470 475 480

- 28 -

Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Ser Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys
 485 490 495

Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro
 500 505 510

Pro Leu Ile Glu Lys Tyr
 515

<210> 11

<211> 1503

<212> DNA

<213> Ph1 p 4

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1503)

<223>

<400> 11

tac ttc ccg ccg ccg gct gct aaa gaa gac ttc ctg ggt tgc ctg gtt 48
 Tyr Phe Pro Pro Pro Ala Ala Lys Glu Asp Phe Leu Gly Cys Leu Val
 1 5 10 15

aaa gaa atc ccg ccg cgt ctg ttg tac gcg aaa tcg tcg ccg gcg tat 96
 Lys Glu Ile Pro Pro Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser Ser Pro Ala Tyr
 20 25 30

ccc tca gtc ctg ggg cag acc atc cgg aac tcg agg tgg tcg tcg ccg 144
 Pro Ser Val Leu Gly Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro
 35 40 45

gac aac gtg aag ccg ctc tac atc atc acc ccc acc aac gtc tcc cac 192
 Asp Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr Asn Val Ser His
 50 55 60

atc cag tcc gcc gtg gtg tgc ggc cgc cgc cac agc gtc cgc atc cgc 240
 Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser Val Arg Ile Arg
 65 70 75 80

gtg cgc agc ggc ggg cac gac tac gag ggc ctc tcg tac cgg tct ttg 288
 Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Leu
 85 90 95

cag ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac aag atg cgg gcg gtg 336
 Gln Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys Met Arg Ala Val
 100 105 110

tgg gtg gac ggc aag gcc cgc acg gcg tgg gtg gac tcc ggc gcg cag 384

Trp	Val	Asp	Gly	Lys	Ala	Arg	Thr	Ala	Trp	Val	Asp	Ser	Gly	Ala	Gln	
		115					120					125				
ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	tat	aag	gcg	agc	ccc	acg	ctg	gcg	432
Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Tyr	Lys	Ala	Ser	Pro	Thr	Leu	Ala	
	130					135					140					
ttc	ccg	gcc	ggc	gtg	tgc	ccg	acg	atc	gga	gtg	ggc	ggc	aac	ttc	gcg	480
Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	Gly	Val	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	
145					150					155					160	
ggc	ggc	ggc	ttc	ggc	atg	ctg	ctg	cgc	aag	tac	ggc	atc	gcc	gcg	gag	528
Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Lys	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ala	Glu	
				165					170					175		
aac	gtc	atc	gac	gtg	aag	ctc	gtc	gac	gcc	aac	ggc	aag	ctg	cac	gac	576
Asn	Val	Ile	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Asp	Ala	Asn	Gly	Lys	Leu	His	Asp	
			180					185					190			
aag	aag	tcc	atg	ggc	gac	gac	cat	ttc	tgg	gcc	gtc	agg	ggc	ggc	ggg	624
Lys	Lys	Ser	Met	Gly	Asp	Asp	His	Phe	Trp	Ala	Val	Arg	Gly	Gly	Gly	
		195					200					205				
ggc	gag	agc	ttc	ggc	atc	gtg	gtc	gcg	tgg	cag	gtg	aag	ctc	ctg	ccg	672
Gly	Glu	Ser	Phe	Gly	Ile	Val	Val	Ala	Trp	Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Pro	
	210					215					220					
gtg	ccg	ccc	acc	gtg	aca	ata	ttc	aag	atc	tcc	aag	aca	gtg	agc	gag	720
Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Ile	Phe	Lys	Ile	Ser	Lys	Thr	Val	Ser	Glu	
225					230					235					240	
ggc	gcc	gtg	gac	atc	atc	aac	aag	tgg	caa	gtg	gtc	gcg	ccg	cag	ctt	768
Gly	Ala	Val	Asp	Ile	Ile	Asn	Lys	Trp	Gln	Val	Val	Ala	Pro	Gln	Leu	
				245					250					255		
ccc	gcc	gac	ctc	atg	atc	cgc	atc	atc	gcg	cag	ggg	ccc	aag	gcc	acg	816
Pro	Ala	Asp	Leu	Met	Ile	Arg	Ile	Ile	Ala	Gln	Gly	Pro	Lys	Ala	Thr	
			260					265					270			
ttc	gag	gcc	atg	tac	ctc	ggc	acc	tgc	aaa	acc	ctg	acg	ccg	ttg	atg	864
Phe	Glu	Ala	Met	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	Lys	Thr	Leu	Thr	Pro	Leu	Met	
		275					280					285				
agc	agc	aag	ttc	ccg	gag	ctc	ggc	atg	aac	ccc	tcc	cac	tgc	aac	gag	912
Ser	Ser	Lys	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	Asn	Pro	Ser	His	Cys	Asn	Glu	
	290					295					300					
atg	tca	tgg	atc	cag	tcc	atc	ccc	ttc	gtc	cac	ctc	ggc	cac	agg	gac	960
Met	Ser	Trp	Ile	Gln	Ser	Ile	Pro	Phe	Val	His	Leu	Gly	His	Arg	Asp	
305					310					315					320	
gcc	ctc	gag	gac	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	aac	tcc	ttc	aag	ccc	ttc	1008
Ala	Leu	Glu	Asp	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	Asn	Ser	Phe	Lys	Pro	Phe	
				325					330					335		
gcc	gaa	tac	aag	tcc	gac	tac	gtc	tac	cag	ccc	ttc	ccc	aag	acc	gtc	1056
Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	Pro	Phe	Pro	Lys	Thr	Val	
			340					345					350			
tgg	gag	cag	atc	ctc	aac	acc	tgg	ctc	gtc	aag	ccc	ggc	gcc	ggg	atc	1104
Trp	Glu	Gln	Ile	Leu	Asn	Thr	Trp	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Gly	Ile	
		355					360					365				

- 30 -

atg atc ttc gac ccc tac ggc gcc acc atc agc gcc acc ccg gag tcc	1152
Met Ile Phe Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro Glu Ser	
370 375 380	
gcc acg ccc ttc cct cac cgc aag ggc gtc ctc ttc aac atc cag tac	1200
Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn Ile Gln Tyr	
385 390 395 400	
gtc aac tac tgg ttc gcc ccg gga gcc gcc gcc gcg ccc ctc tcg tgg	1248
Val Asn Tyr Trp Phe Ala Pro Gly Ala Ala Ala Pro Leu Ser Trp	
405 410 415	
agc aag gac atc tac aac tac atg gag ccc tac gtg agc aag aac ccc	1296
Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Tyr Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro	
420 425 430	
agg cag gcg tac gca aac tac agg gac atc gac ctc ggc agg aac gag	1344
Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg Asn Glu	
435 440 445	
gtg gtc aac gac gtc tcc acc tac gcc agc ggc aag gtc tgg ggc cag	1392
Val Val Asn Asp Val Ser Thr Tyr Ala Ser Gly Lys Val Trp Gly Gln	
450 455 460	
aaa tac ttc aag ggc aac ttc gag agg ctc gcc att acc aag ggc aag	1440
Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Glu Arg Leu Ala Ile Thr Lys Gly Lys	
465 470 475 480	
gtc gat cct acc gac tac ttc agg aac gag cag agc atc ccg ccg ctc	1488
Val Asp Pro Thr Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro Pro Leu	
485 490 495	
atc aaa aag tac tga	1503
Ile Lys Lys Tyr	
500	

<210> 12

<211> 500

<212> PRT

<213> Ph1 p 4

<400> 12

Tyr Phe Pro Pro Pro Ala Ala Lys Glu Asp Phe Leu Gly Cys Leu Val	
1 5 10 15	
Lys Glu Ile Pro Pro Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser Ser Pro Ala Tyr	
20 25 30	
Pro Ser Val Leu Gly Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro	
35 40 45	

Asp Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr Asn Val Ser His
 50 55 60

Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser Val Arg Ile Arg
 65 70 75 80

Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Leu
 85 90 95

Gln Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys Met Arg Ala Val
 100 105 110

Trp Val Asp Gly Lys Ala Arg Thr Ala Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln
 115 120 125

Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Tyr Lys Ala Ser Pro Thr Leu Ala
 130 135 140

Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile Gly Val Gly Gly Asn Phe Ala
 145 150 155 160

Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu
 165 170 175

Asn Val Ile Asp Val Lys Leu Val Asp Ala Asn Gly Lys Leu His Asp
 180 185 190

Lys Lys Ser Met Gly Asp Asp His Phe Trp Ala Val Arg Gly Gly Gly
 195 200 205

Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ala Trp Gln Val Lys Leu Leu Pro
 210 215 220

Val Pro Pro Thr Val Thr Ile Phe Lys Ile Ser Lys Thr Val Ser Glu
 225 230 235 240

Gly Ala Val Asp Ile Ile Asn Lys Trp Gln Val Val Ala Pro Gln Leu
 245 250 255

Pro Ala Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile Ala Gln Gly Pro Lys Ala Thr
 260 265 270

Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr Leu Thr Pro Leu Met
 275 280 285

Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Ser His Cys Asn Glu
 290 295 300

- 32 -

Met Ser Trp Ile Gln Ser Ile Pro Phe Val His Leu Gly His Arg Asp
305 310 315 320

Ala Leu Glu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Ser Phe Lys Pro Phe
325 330 335

Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro Lys Thr Val
340 345 350

Trp Glu Gln Ile Leu Asn Thr Trp Leu Val Lys Pro Gly Ala Gly Ile
355 360 365

Met Ile Phe Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro Glu Ser
370 375 380

Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn Ile Gln Tyr
385 390 395 400

Val Asn Tyr Trp Phe Ala Pro Gly Ala Ala Ala Ala Pro Leu Ser Trp
405 410 415

Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Tyr Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro
420 425 430

Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg Asn Glu
435 440 445

Val Val Asn Asp Val Ser Thr Tyr Ala Ser Gly Lys Val Trp Gly Gln
450 455 460

Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Glu Arg Leu Ala Ile Thr Lys Gly Lys
465 470 475 480

Val Asp Pro Thr Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro Pro Leu
485 490 495

Ile Lys Lys Tyr
500

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Dactylus glomerata

<400> 13

Asp	Ile	Tyr	Asn	Tyr	Met	Glu	Pro	Tyr	Val	Ser	Lys
1				5					10		

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Dactylus glomerata

<400> 14

Val	Asp	Pro	Thr	Asp	Tyr	Phe	Gly	Asn	Glu	Gln
1				5					10	

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Dactylus glomerata

<400> 15

Ala	Arg	Thr	Ala	Trp	Val	Asp	Ser	Gly	Ala	Gln	Leu	Gly	Glu	Leu	Ser
1				5					10					15	

Tyr

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Dactylus glomerata

<400> 16

Gly	Val	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	Tyr	Val	Asn	Tyr	Trp	Phe	Ala	Pro
1				5					10					15

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 17

Lys Thr Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro
1 5 10

<210> 18

<211> 22

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 18

Lys Gln Val Glu Arg Asp Phe Leu Thr Ser Leu Thr Lys Asp Ile Pro
1 5 10 15

Gln Leu Tyr Leu Lys Ser
20

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 19

Thr Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Ile Thr Ala Ala Met Ile
1 5 10 15

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 20

- 35 -

Leu Arg Lys Tyr Gly Thr Ala Ala Asp Asn Val Ile Asp Ala Lys Val
1 5 10 15

Val Asp Ala Gln Gly Arg Leu Leu
20

<210> 21

<211> 14

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 21

Lys Trp Gln Thr Val Ala Pro Ala Leu Pro Asp Pro Asn Met
1 5 10

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 22

Val Thr Trp Ile Glu Ser Val Pro Tyr Ile Pro Met Gly Asp Lys
1 5 10 15

<210> 23

<211> 19

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> undetermined amino acid

<400> 23

- 36 -

Gly Thr Val Arg Asp Leu Leu Xaa Arg Thr Ser Asn Ile Lys Ala Phe
1 5 10 15

Gly Lys Tyr

<210> 24

<211> 23

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 24

Thr Ser Asn Ile Lys Ala Phe Gly Lys Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Leu
1 5 10 15

Glu Pro Ile Pro Lys Lys Ser
20

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 25

Tyr Arg Asp Leu Asp Leu Gly Val Asn Gln Val Val Gly
1 5 10

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 26

Ser Ala Thr Pro Pro Thr His Arg Ser Gly Val Leu Phe Asn Ile
1 5 10 15

<210> 27

<211> 36

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 27

Ala Ala Ala Ala Leu Pro Thr Gln Val Thr Arg Asp Ile Tyr Ala Phe
1 5 10 15

Met Thr Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Val Asn Tyr
20 25 30

Arg Asp Leu Asp
35

<210> 28

<211> 14

<212> PRT

<213> Lolium perenne

<400> 28

Phe Leu Glu Pro Val Leu Gly Leu Ile Phe Pro Ala Gly Val
1 5 10

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Lolium perenne

<400> 29

Gly Leu Ile Glu Phe Pro Ala Gly Val
1 5

<210> 30

<211> 22

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 30
ggctcccggg gcgaaccagt ag

22

<210> 31

<211> 23

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 31
accaacgcct cccacatcca gtc

23

<210> 32

<211> 49

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 32
gataagcttc tcgagtgatt agtacttttt gatcagcggc gggatgctc

49

<210> 33

<211> 23

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 33
gctctcgatc ggctacaatg gcg

23

<210> 34

<211> 25

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 34
cacgcactac aaatctccat gcaag

25

<210> 35

<211> 30

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 35

catgcttgat ccttattcta ctagttgggc

30

<210> 36

<211> 30

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 36

tacgcacgat ccttattcta ctagttgggc

30

<210> 37

<211> 30

<212> DNA

<213> Hor v 4

<400> 37

gccttgctct gccaccacgc cgccgccacc

30

<210> 38

<211> 23

<212> DNA

<213> Hor v 4

<400> 38

gctctcgatc ggctacaatg gcg

23

<210> 39

<211> 25

<212> DNA

<213> Hor v 4

<400> 39

cacgcactac aaatctccat gcaag

25

<210> 40

<211> 30

<212> DNA

<213> Hor v 4

<400> 40

catgcttgat ccttattcta ctagttgggc

30

<210> 41

<211> 23

<212> DNA

<213> Tri a 4

<400> 41

cacgcactaa atctccatgc aag

23

<210> 42

<211> 30

<212> DNA

<213> Tri a 4

<400> 42

tacgcacgat ccttattcta ctagttgggc

30

<210> 43

<211> 23

<212> DNA

<213> Tri a 4

<400> 43

aagctctatc gcctacaatg gcg

23

<210> 44

<211> 25

<212> DNA

<213> Tri a 4

<400> 44

ggtgctcctc ttctgcgcct tgtcc

25